

Заявление

о рассмотрении протокола клинической апробации

·	Наименование федеральной медицинской организации, научной или образовательной организации, осуществляющей деятельность в сфере охраны здоровья, являющейся разработчиком протокола клинической апробации	федеральное государственное бюджетное учреждение «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «РНИОИ» Минздрава России)
·	Адрес местонахождения организации	344037, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия д. 63
·	Контактные телефоны и адрес электронной почты	8(863)300-30-05 e-mail: onko-sekretar@mail.ru
·	Название предлагаемого для клинической апробации метода профилактики, лечения и реабилитации	Комбинированная лучевая терапия больных раком предстательной железы с применением методик стереотаксической радиотерапии
·	Число пациентов необходимое для апробации	50 пациентов: 2019 г. – 10 человек, 2020 г. – 20 человек; 2021 г. – 20 человек

Приложение:

1. Протокол клинической апробации с приложениями на 21 стр.
2. Индивидуальная регистрационная карта наблюдения пациента в рамках клинической апробации на 2 стр.
3. Опросник для определения оценки состояния пациента по международной шкале симптомов (IPSS) на 1 стр.
4. Опросник для определения расширенного индекса реакций после лечения рака предстательной железы (EPIC 26) на 3 стр.
5. Согласие на опубликование протокола клинической апробации на официальном сайте Министерства в сети «Интернет» на 1 стр.



Генеральный директор ФГБУ «РНИОИ»
Минздрава России
Кит О.И.


(подпись)

«25» 02 2019 г.

Протокол клинической апробации

Идентификационный № _____

Дата _____

I. Паспортная часть

1. Название предлагаемого к проведению клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (далее-метод).

«Комбинированная лучевая терапия больных раком предстательной железы с применением методик стереотаксической радиотерапии»

2. Наименование и адрес федеральной медицинской организации, разработавшей протокол клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (далее - протокол клинической апробации): Федеральное государственное бюджетное учреждение «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 344037, г. Ростов-на-Дону, 14 линия, д.63.

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

Кит Олег Иванович – генеральный директор ФГБУ «РНИОИ» Минздрава России.
Шевченко Алексей Николаевич – заведующий отделением онкоурологии ФГБУ «РНИОИ» Минздрава России.

Гусарева Марина Александровна – заведующая отделением радиологии ФГБУ «РНИОИ» Минздрава России.

Зинькович Михаил Сергеевич – врач-радиотерапевт, отделение радиологии ФГБУ «РНИОИ» Минздрава России.

II. Обоснование клинической апробации метода

4. Аннотация метода.

Сущность метода заключается в проведении курса комбинированного лучевого лечения пациентов с локализованным и местнораспространенным раком предстательной железы промежуточной, высокой и очень высокой групп риска рецидива. На первом этапе лечения проводится курс конформной дистанционной лучевой терапии (ДЛТ) (предпочтительно IMRT или VMAT) на область предстательной железы и зоны регионарного лимфооттока до изоэффективной

суммарной очаговой дозы СОДизоэф. = 46,8Гр. Вторым этапом проводится курс стереотаксической радиотерапии на целевой объем (предстательную железу) СОДизоэф = 35,1 Гр. Итоговая доза на область предстательной железы составит СОДизоэф. = 81,9Гр.

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

Согласно последним статистическим данным, рак предстательной железы (РПЖ) занимает 2-е место (14,3%) в структуре онкологической заболеваемости у мужчин среди всех возрастных групп. И первое место в возрастной группе старше 60 лет (18,5%). Среди причин смертности РПЖ занимает третье место (7,4%), уступая лишь раку легких (26,6%) и желудка (11,5%). При этом, на наш взгляд, одним из наиболее неблагоприятных прогностических факторов для данной нозологии является динамика роста показателей заболеваемости и смертности от РПЖ. Так, рост заболеваемости за последние 10 лет составил 143,8%, что является самым высоким показателем среди всей онкологической патологии. Кроме того, РПЖ является абсолютным лидером по динамике роста показателя смертности - за 10 лет количество умерших возросло на 45,9%. Эти данные наглядно свидетельствуют об актуальности вопроса профилактики и лечения рака предстательной железы.

Основными лечебными подходами при РПЖ являются: радикальная простатэктомия, лучевая терапия (которую можно разделить на внутритканевую или брахитерапию и ДЛТ), гормональное лечение и наблюдение.

Одной из разновидностей ДЛТ является стереотаксическая радиотерапия (СТР), современный метод, позволяющий обеспечить максимально точное подведение высоких доз облучения к злокачественным новообразованиям за минимальное количество сеансов.

Стереотаксическая радиотерапия в сочетании с ДЛТ имеет ряд преимуществ для лечения пациентов промежуточной, высокой и очень высокой групп риска. По сравнению с конвенциональной ДЛТ - это более короткий курс лечения. Если

рассматривать наиболее часто используемые в клинической практике гипофракционные режимы с использованием SIB (симультантный интегрированный буст), то предлагаемая методика позволяет снизить нагрузку на критические органы, тем самым снижая уровень лучевых реакций. Кроме того, рассматриваемый протокол подразумевает несколько более высокую дозу в целевом объеме - предстательной железе (81,9Гр по сравнению со стандартными 72-78Гр), что повышает опухолецидный эффект проводимой терапии.

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

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

Метод обладает выраженной новизной, так как в настоящее время не только в РФ, но и в мировой клинической практике не существует регламентированных стандартов лечения больных раком предстательной железы промежуточной, высокой и очень высокой групп риска рецидивирования методом комбинированной лучевой терапии - стереотаксической радиотерапии и ДЛТ различных модальностей (конвенционной, IMRT, VMAT и т.д.).

В зарубежной литературе есть единичные публикации рассматривающие подобные варианты лучевой терапии, однако дизайн предлагаемого протокола лечения не повторяет ни одно из них. В качестве примера можно привести результаты исследования, опубликованные в 2014г. Так Katz А. продемонстрировали достаточно высокие показатели безрецидивной выживаемости и низкий уровень лучевой токсичности при использовании стереотаксической радиотерапии в качестве буста 18-21Гр за 3 фракции после курса ДЛТ (45Гр). Принципиальными отличиями планируемого метода терапии является: подход к подбору разовых очаговых доз и отсутствие перерыва, который по мнению ряда авторов может служить причиной формирования

радиорезистентности и, как следствие, влиять на частоту возникновения рецидивов.

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

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

Стереотаксическая радиотерапия может вызывать отек предстательной железы, что приводит, в ряде случаев, к дизурии. Вероятность этого события, по данным разных авторов, составляет до 10%. Вероятность дизурии существенно повышает наличие у пациента в анамнезе обструктивного простатита.

На протяжении нескольких недель после радиотерапии простаты могут отмечаться такие нарушения деятельности ЖКТ, как диарея, запоры, тенезмы и давление в прямой кишке. Эти симптомы хорошо поддаются консервативному лечению. Среди хронических осложнений наиболее частым является проктит 1-2 стадии по шкале RTOG. Частота возникновения данного осложнения по различным данным не превышает 6%.

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. Kothari G, Loblaw A, Tree AC, et al. Stereotactic Body Radiotherapy for Primary Prostate Cancer // Technol Cancer Res Treat. 2018 Jan 1;17. DOI: 10.1177/1533033818789633. (импакт-фактор – 3,23).
2. Feutren T, Herrera FG. Prostate irradiation with focal dose escalation to the intraprostatic dominant nodule: a systematic review // Prostate Int. 2018 Sep;6(3):75-87. doi: 10.1016/j.pnil.2018.03.005. Epub 2018 Mar 27. (импакт-фактор – 3,347).
3. Madsen BL, Hsi RA, Pham HT et al. Intrafractional stability of the prostate using a stereotactic radiotherapy technique // Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2003 Dec 1;57(5):1285-91. (импакт-фактор – 5,133).
4. Wilton L, Richardson M, Keats S et al. Rectal protection in prostate stereotactic radiotherapy: a retrospective exploratory analysis of two rectal displacement devices // J Med Radiat Sci. 2017 Dec;64(4):266-273. doi: 10.1002/jmrs.238. Epub 2017 Aug 8. (импакт-фактор – 0,492).
5. Loblaw A, Liu S, Cheung P. Stereotactic ablative body radiotherapy in patients with prostate cancer // Transl Androl Urol. 2018 Jun;7(3):330-340. doi: 10.21037/tau.2018.01.18. (импакт-фактор – нет).
6. Feng LR, Suy S, Collins SP. Comparison of Late Urinary Symptoms Following SBRT and SBRT with IMRT Supplementation for Prostate Cancer // Curr Urol. 2018 Jun;11(4):218-224. doi: 10.1159/000447222. Epub 2018 Mar 30. (импакт-фактор – 1,983).
7. Katz A., Kang J. Stereotactic body radiotherapy with or without external beam radiation as treatment for organ confined high-risk prostate carcinoma: a six year study // Radiat Oncol. 2014 Jan 1;9:1. doi: 10.1186/1748-717X-9-1. (импакт-фактор – 2,862).

9. Иные сведения, связанные с разработкой метода.

Отсутствуют.

III. Цели и задачи клинической апробации.

10. Детальное описание целей и задач апробации.

Цель: улучшить результаты органосохраняющего лечения больных раком предстательной железы за счет включения в схему лучевой терапии стереотаксической радиотерапии.

Задачи:

- Оценить продолжительность жизни с момента подписания информированного согласия до смерти пациента от любой причины.
- Изучить 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.
- Исследовать эффективность предлагаемого варианта лучевой терапии на основании объективных клинических данных (частоты возникновения биохимического рецидива, локальных рецидивов или прогрессирования процесса с отдаленным метастазированием).
- Оценить частоту и характер побочных эффектов, определяемых в соответствии со шкалой CTCAE, версии 5.0
- Оценить качество жизни пациентов после проведенного лечения.

IV. Дизайн клинической апробации.

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

Применение стереотаксической радиотерапии для лечения рака предстательной железы имеет радиобиологическое преимущество по сравнению с классическим фракционированием. Относительно низкое соотношение α/β для злокачественных новообразований простаты объясняет повышение чувствительности при использовании высоких разовых доз. Кроме того, более низкое, чем у окружающих тканей, являющихся органами риска (прямая кишка, мочевого пузыря), значение α/β , позволяет добиться лучших показателей клинической эффективности при меньших показателях лучевой токсичности. Данные крупных рандомизированных исследований позволили включить ряд

режимов стереотаксической лучевой терапии в международные стандарты (NCCN) и рекомендации благодаря их эффективности и безопасности.

12. Описание дизайна клинической апробации.

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

Основные параметры:

- Продолжительность жизни, определяемая с момента подписания информированного согласия до смерти пациента от любой причины.
- Выживаемость без прогрессирования, определяемая с момента подписания информированного согласия до прогрессирования болезни или смерти по любой причине, в случае если дата смерти неизвестна, случай считается цензурированным по дате последней явки.
- Динамика уровня простатспецифического антигена (ПСА) после проведённого лечения.
- Частота возникновения локальных рецидивов и отдаленных метастазов.

Дополнительные параметры:

- Частота и степень выраженности побочных эффектов, определяемых в соответствии со шкалой CTCAE, версии 5.0.
- Оценка качества жизни на основании данных опросников IPSS и EPIC-26.

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

1. Амбулаторный этап:

Объективный осмотр, рентгеновское исследование органов грудной клетки, оценка симптомов, урофлоуметрия, ТРУЗИ, оценка объема остаточной мочи, МРТ малого таза, биопсия, изучение уровня онкомаркеров. Радиоизотопная остеосцинтиграфия. Оценка терапевтического статуса больного. Постановка клинического диагноза и включение в протокол клинической апробации.

2. Стационарный этап:

Проведение первого этапа лучевого лечения - после предварительной топометрической подготовки, включающей имплантацию Rn-контрастных маркеров в предстательную железу, формирование индивидуального фиксирующего устройства, топометрическую КТ, проводится курс конформной дистанционной лучевой терапии на зону предстательной железы, семенных пузырьков и зоны регионарного лимфооттока ежедневно 5 раз в неделю разовой очаговой дозой (РОД)=2,2Гр 20 фракций до суммарной очаговой дозы (СОД)=44Гр (СОДизоэф=46,8Гр).

3. Стационарный этап:

После завершения первого этапа лучевой терапии проводится топометрическая подготовка второго этапа, включающая КТ и МРТ исследования, этап дозиметрического планирования, дозиметрический и радиометрический контроль лучевой терапии. Второй этап - проведение стереотаксической радиотерапии - 3 фракции, ежедневно РОД = 5,5Гр до СОД 16,5 (СОДизоэф=35,1Гр, итоговая СОДизоэф за два этапа 81,9Гр).

4. Амбулаторный этап через 6 недель:

Оценка результатов лучевого лечения. Объективный осмотр. Оценка уровня онкомаркеров. УЗИ с оценкой уровня остаточной мочи. Урофлоуметрия. Оценка характера побочных эффектов, определяемых в соответствии со шкалой СТCAE, версии 5.0. Оценка качества жизни опросники IPSS и EPIC-26.

5. Этап катамнеза:

Клинический и онкологический мониторинг больных, включенных в исследование. Осмотр и 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 и обследование 1 раз в 6 мес., на протяжении 3-го года.

Контроль ПСА с частотой 1 раз в 3 мес. в течение первых трех лет, и далее контроль выполняется 1 раз в год. Критерием биохимического рецидива является достижение уровня на 2 нг/мл более надира (критерий Phenix). Данный критерий

позволяет исключить влияние на диагностику биохимического рецидива доброкачественного временного повышения уровня ПСА.

6. Статистическая обработка полученных данных.

12.3. Описание метода, инструкции по его проведению.

Основные этапы топометрической подготовки перед проведением стереотаксической радиотерапии:

1. Имплантация рентген контрастных маркеров в предстательную железу под УЗИ контролем.

2. Топометрическая КТ с подбором и формированием индивидуальных фиксирующих устройств с шагом не более 3 мм.

3. МРТ исследование с шагом не более 3 мм, повторяющее укладку пациента при проведении КТ.

4. Проведение дозиметрического планирования, оценка и проверка полученного плана, дозиметрический контроль.

В связи с тем, что имплантация маркеров, необходимых для позиционирования и верификации укладки при стереотаксической радиотерапии, производится через область промежности, пациент во время процедуры располагается в позиции аналогичной позиции при трансуретральной резекции. Пациент лежит на спине, ноги разведены под углом 90° и зафиксированы на специальных держателях для ног. При низком болевом пороге процедура может быть проведена под местной анестезией.

Под УЗИ контролем с использованием промежностного доступа производится имплантация маркеров в ткань предстательной железы.

Предлучевая топометрическая подготовка проводится в положении больного на спине с использованием фиксирующих приспособлений под ноги и при необходимости вакуумного матраса. КТ-исследование проводится в режиме свободного дыхания.

Предлучевая топометрическая подготовка и последующее лечение проводятся при наполненном мочевом пузыре и опорожненной прямой кишке.

При выборе объема облучаемых тканей и распределения в нем доз облучения применяют рекомендации Международной комиссии - ICRU (International Commission on Radiation Units and Measurement) по определению и градаций объемов:

- большой опухолевый объем (GTV - gross tumor volume) - объем, который включает в себя визуализируемую опухоль.
- клинический объем мишени (CTV - clinical target volume) - объем, который включает в себя не только опухоль, но и зоны субклинического распространения опухолевого процесса;
- планируемый объем мишени (PTV - planning target volume) – объем облучения, который больше клинического объема мишени и который дает гарантию облучения всего объема мишени. В планирующей системе на каждом скане автоматически добавляет заданный радиологом отступ, обусловленный индивидуальными техническими особенностями аппаратуры для проведения лучевой терапии;
- планируемый объем облучения с учетом толерантности окружающих нормальных тканей (PRV - planning organ at risk volume).

При дистанционном облучении лимфатического коллектора в зону облучения включаются предстательная железа с семенными пузырьками и следующие группы лимфатических узлов:

- общие подвздошные;
- внутренние подвздошные;
- наружные подвздошные;
- запирательные;

Этап сегментирования при подготовке к облучению малого таза (External beam radiotherapy (EBRT)):

GTV-Prost - включает весь объем предстательной железы (для T1-T2), плюс зоны экстракапсулярного распространения (для T3a и T3b) по данным МРТ.

CTV-Prost = GTV-Prost (для T1-T2)

CTV-Prost = GTV-Prost+3мм (для T3a)

$CTV-Prost = GTV-Prost + \text{проксимальные } 2/3 \text{ семенных пузырьков (для T3b)}$

$PTV-Prost = CTV-Prost + 5-7 \text{ мм.}$

$GTV-LN$ - видимые границы лимфоколлектора.

$CTV-LN = GTV-LN$

$CTVebrt = CTV-Prost + CTV-LN$

$PTVebrt = CTVebrt + 5-7 \text{ мм.}$

Этап сегментирования при подготовке к стереотаксической радиотерапии (Stereotactic Body Radiotherapy (SBRT)):

$GTVsbrt$ - включает весь объем предстательной железы плюс зоны экстракапсулярного распространения (для T3a и T3b) визуализируемые по данным МРТ.

$CTVsbrt = GTVsbrt$

$PTVsbrt = CTVsbrt + 5 \text{ мм (3 мм в сторону прямой кишки).}$

Ограничения на критические структуры в соответствии с рекомендациями QUANTEC.

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

Исследование будет проводиться в течение 3 лет (2019-2021 гг.). Состоит из двух следующих этапов:

1 этап (2019-2021 гг.) - отбор и обследование больных согласно разделу 12, подбор в соответствии с критериями включения/исключения и проведение лечения согласно протоколу (всего 50 больных: 2019 г. – 10 человек, 2020 г. – 20 человек; 2021 г. – 20 человек).

2 этап - наблюдение за больными, оценка эффективности и безопасности лечения. Первый анализ переносимости терапии будет проведен через 6 недель после завершения терапии, оценка частоты объективных ответов - через 4 месяца с момента включения в исследование последнего пациента. Оценка выживаемости

без прогрессирования - через год после завершения лучевой терапии. Для анализа общей выживаемости планируется наблюдение за больными в течение трех лет.

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

1. ФИО пациента.
2. Дата рождения.
3. Контактные данные (включая родственников пациента).
4. Клинический диагноз.
5. Гистотип опухоли.
6. Сопутствующие заболевания.
7. Анамнестические данные.
8. Данные лабораторного и инструментального обследования на момент первичного обследования, на этапе лечения и наблюдения.
9. Сроки проведения лучевого лечения.
10. Нежелательные побочные явления в процессе лечения и на этапе наблюдения, степень выраженности, сроки их разрешения.
11. Оценка качества жизни до начала лечения и на этапе наблюдения.

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

13. Критерии включения пациентов.

1. Морфологически подтвержденный рак предстательной железы.
2. Промежуточный уровень риска с неблагоприятным прогнозом (клиническая стадия заболевания T2b – 2c или ПСА 10-20 нг/мл или индекс Gleason 7(3+4 / 4+3), позитивные очаги при биопсии > 50%), высокий и очень высокий уровень (за исключением клинической стадии заболевания T4) риска рецидива по шкале стратификации риска и стадирования NCCN (2018).
3. Уровень гемоглобина 100 г/л и выше, количество лейкоцитов $3,0 \times 10^9/\text{л}$ и выше, количество тромбоцитов $100 \times 10^9/\text{л}$ и выше, креатинин менее 150 мкмоль/л, общий билирубин менее 30 мкмоль/л.

4. Подписанная форма информированного согласия.
5. Возраст от 18 лет.
6. Функциональный статус пациента по шкале ECOG 0–2.

14. Критерии не включения пациентов.

Абсолютные противопоказания:

1. Небольшая ожидаемая продолжительность жизни.
2. Отдаленные метастазы.
3. Метастатическое поражение региональных лимфатических узлов.
4. Острые и/или жизнеугрожающие состояния.
5. Выраженная инфравезикальная обструкция ($Q_{\max} < 10$ мл/с, объем остаточной мочи > 100 мл).

Относительные противопоказания:

1. Высокое значение IPSS (> 18).
2. Размер предстательной железы > 100 см³ перед началом лечения.
3. Воспалительные заболевания кишечника или мочевого пузыря.

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.
2. Нежелательные реакции или состояние пациента, из-за которых, по мнению врача, продолжение данного лечения в рамках протокола клинической апробации противопоказано и/или нежелательно.
3. Неэффективность проводимого лечения (прогрессирование заболевания).
4. Завершение запланированного объема терапии и обследования.

VI. Медицинская помощь в рамках клинической апробации.

16. Вид, форма и условия оказания медицинской помощи.

Вид помощи – плановая, в рамках клинической апробации по профилю «онкология». Условия оказания – дневной стационар, стационар.

17. Перечень медицинских услуг (медицинских вмешательств).

Код медицинской услуги	Наименование медицинской услуги	Частота предоставления	Среднее количество
B01.027.001	Прием (осмотр, консультация) врача-онколога первичный	1,0	1
B01.038.003	Осмотр (консультация) врачом-радиотерапевтом первичный	1,0	1
B01.047.001	Прием (осмотр, консультация) врача-терапевта первичный	0,3	1
A01.21.001	Сбор анамнеза и жалоб при патологии мужских половых органов	1,0	1
A09.05.130	Исследование уровня простатспецифического антигена в крови	0,5	1
A12.06.011	Проведение реакции Вассермана (RW)	0,1	1
A26.06.036	Определение антигена к вирусу гепатита В (HBsAg Hepatitis B virus) в крови	0,1	1
A26.06.041	Определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусному гепатиту С (Hepatitis C virus) в крови	0,1	1
A26.06.048	Определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-1 (Human immunodeficiency virus HIV1) в крови	0,1	1
A26.06.049	Определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-2 (Human immunodeficiency virus HIV2) в крови	0,1	1
A04.21.001.001	Ультразвуковое исследование предстательной железы трансректальное	0,5	1
A04.28.002.003	Ультразвуковое исследование мочевого пузыря	0,5	1
A04.16.001	Ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное)	0,1	1
A05.30.004	Магнитно-резонансная томография органов малого таза	0,3	1
A05.30.005	Магнитно-резонансная томография брюшной полости	0,01	1
A05.30.004.001	Магнитно-резонансная томография органов малого таза с внутривенным контрастированием	0,05	1

A06.09.005.001	Спиральная компьютерная томография грудной полости	0,3	1
A06.09.007	Рентгенография легких	0,1	1
A06.30.005.001	Компьютерная томография органов брюшной полости и забрюшинного пространства	0,05	1
A06.30.005.002	Компьютерная томография органов брюшной полости и забрюшинного пространства с внутривенным болюсным контрастированием	0,05	1
B03.052.001	Комплексное ультразвуковое исследование внутренних органов	0,3	1
A12.28.006	Измерение скорости потока мочи (урофлоуметрия)	0,5	1
B03.027.023	Комплекс исследований для диагностики распространенности опухолевого процесса	0,1	1
A07.03.001	Сцинтиграфия костей	0,3	1
A08.21.001	Морфологическое исследование препарата тканей предстательной железы	0,1	1
B01.038.005	Ежедневный осмотр врачом-радиотерапевтом с наблюдением и уходом среднего и младшего медицинского персонала в отделении стационара	1,0	31
B01.047.002	Прием (осмотр, консультация) врача-терапевта повторный	0,2	2
A02.09.001	Измерение частоты дыхания	1,0	31
A02.10.002	Измерение частоты сердцебиения	1,0	31
A02.12.002	Измерение артериального давления на периферических артериях	1,0	31
A02.31.001	Термометрия общая	1,0	31
A02.01.001	Измерение массы тела	1,0	1
A02.03.005	Измерение роста	1,0	1
A11.05.001	Взятие крови из пальца	1,0	5
A11.12.009	Взятие крови из периферической вены	1,0	5
A12.05.005	Определение основных групп крови (А, В, 0)	1,0	1
A12.05.006	Определение резус-принадлежности	1,0	1
B03.005.006	Коагулограмма	1,0	1
B03.016.002	Общий (клинический) анализ крови	1,0	5
B03.016.004	Анализ крови биохимический общетерапевтический	1,0	5
B03.016.006	Анализ мочи общий	1,0	5
A04.12.002.001	Ультразвуковая доплерография сосудов (артерий и вен) нижних конечностей	0,05	1
A05.10.006	Регистрация электрокардиограммы	0,05	1

A14.19.002	Постановка очистительной клизмы	1,0	1
A11.12.002	Катетеризация кубитальной и других периферических вен	0,5	1
A11.02.002	Внутримышечное введение лекарственных средств	1,0	7
A11.01.002	Подкожное введение лекарственных средств и растворов	1,0	1
A11.12.003	Внутривенное введение лекарственных средств	0,7	7
A05.30.009	Топометрия магнитно-резонансно-томографическая	1,0	1
A06.30.009	Топометрия компьютерно-томографическая	1,0	2
D14.04.01.24	Оконтуривание первичной опухоли и критических органов	1,0	2
A07.30.020	Дозиметрическое планирование лучевой терапии	1,0	2
A07.30.021	Дозиметрический и радиометрический контроль лучевой терапии	1,0	2
D14.04.01.21	Укладка пациента на КТ или КТ-симуляторе в фиксирующем устройстве, обозначение на поверхности тела пациента ориентиров для центрации пучка ионизирующего излучения.	1,0	2
A07.30.009.001	Конформная дистанционная лучевая терапия, в том числе IMRT, IGRT, VMAT, стереотаксическая	1,0	23

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.

Код	АТХК ¹	Наименование лекарственного препарата	УЧП ²	ЕИ ³	ССД ⁴	СКД ⁵
H02AB	Глюкокортикоиды	Дексаметазон*	0,8	мг	8	40
B05XA	Электролитные растворы	Натрия хлорид*	0,8	мл	200	1000
N01BA	Местный анестетик	Прокаин*	0,8	мл	5	25

N02BB	Анальгетики-антипиретики	Метамизол натрия*	0,8	мл	5	25
A03AD	Спазмолитики и холиноблокаторы простые	Папаверин*	0,8	мл	2	10
A02BC	Ингибиторы протонного насоса	Омепразол*	0,8	мг	40	200
S01BC	Нестероидные противовоспалительные препараты	Диклофенак*	0,8	мг	100	500
M01AB	Производные уксусной кислоты и родственные соединения	Кеторолак*	0,4	мг	60	120
N01BB	Амиды	Лидокаин*	0,8	мг	200	400
V07AB	Растворители и разбавители, включая ирригационные растворы	Вода для инъекций*	0,1	мл	500	2500
N02AA	Природные алкалоиды опия	Морфин*	0,1	мл	1	3
N02AA	Природные алкалоиды опия	Оmnopон*	0,1	мл	1	3
L02AE	Аналоги гонадотропин-рилизинг гормона	Бусерелин**	0,65	мг	3,75	3,75
L02AE	Аналоги гонадотропин-рилизинг гормона	Гозерелин**	0,65	мг	3,6	3,6
L02AE	Аналоги гонадотропин-рилизинг гормона	Лейпрорелин**	0,65	мг	7,5	7,5
L02AE	Аналоги гонадотропин-рилизинг гормона	Трипторелин**	0,65	мг	3,75	3,75
L02BB	Антиандрогены	Бикалутамид**	0,2	мг	50	1750
L02BB	Антиандрогены	Флутамид**	0,2	мг	50	1750
J01CA	Пенициллины широкого спектра действия	Амоксициллин*	0,15	мг	3000	15000
J01DD	Цефалоспорины третьего поколения	Цефтриаксон*	0,15	мг	2000	10000
J01MA	Фторхинолоны	Офлоксацин*	0,2	мг	800	5600
J01MA	Фторхинолоны	Пефлоксацин*	0,2	мг	800	5600
J01MA	Фторхинолоны	Ципрофлоксацин*	0,2	мг	1000	7000
J01MA	Фторхинолоны	Норфлоксацин*	0,8	мг	800	4000

J02AX	Другие противогрибковые препараты системного действия	Микафунгин*	0,1	мг	100	1400
-------	---	-------------	-----	----	-----	------

1 - Анатомо-терапевтическо-химическая классификация

2 - Усредненная частота предоставления

3 - Единицы измерения

4 - Средняя суточная доза

5 - Средняя курсовая доза

<*> - Лекарственное обеспечение пред-, имплантационного и постимплантационного периодов и профилактика осложнений.

<***> - Гормональная терапия рака предстательной железы

Код вида	Наименование	Усредненная частота предоставления	Среднее количество
4208	Катетер для вливания в малые вены (игла-бабочка)	0,05	1,0
5277	Катетер для внутривенных вливаний	0,6	1,0
1693	Катетер Фолея для дренирования мочевого пузыря	1,0	1,0
6880	Пеленка однократного применения	1,0	2,0
6890	Перчатки хирургические однократного применения	1,0	3,0
6865	Салфетка стерильная	1,0	5,0
5760	Шприц медицинский инъекционный однократного применения	1,0	5,0
32.50.13.190*	Маркер (метка -имплант) для рентгенографической маркировки мягких тканей для проведения лучевой терапии.	1,0	4,0

* код ОКДП

VII. Оценка эффективности

19. Перечень показателей эффективности.

- общая выживаемость;
- выживаемость без прогрессирования;
- частота возникновения рецидивов;

20. Перечень критериев дополнительной ценности.

- частота и степень выраженности побочных эффектов;
- оценка качества жизни

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

1. Определение уровня ПСА, УЗИ органов малого таза (с определением уровня остаточной мочи), урофлоуметрия – через 6 недель после окончания лечения, в дальнейшем те же показатели плюс МРТ малого таза каждые 3 месяца в течение первого года после окончания лечения, каждые 6 месяцев на протяжении второго и третьего года после окончания лечения.

2. Рентгенография органов грудной клетки, остеосцинтиграфия - ежегодно до 3 лет после лечения.

3. Заполнение опросника качества жизни (IPSS и EPIC-26) до начала лечения, через 6 недель, 3 месяца, 6 месяцев, 1 год, 2 года, 3 года после лечения.

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.

Выживаемость анализируется в соответствии с методом Каплана-Мейера и сравнивается по лог-ранг тесту. Для сравнения качественных признаков используется χ^2 -тест с поправкой Йетса на непрерывность при таблицах сопряжения 2x2 или точный критерий Фишера при малых выборках. Для сравнения различий критериев с нормальным распределением используется тест Стьюдента, в других случаях - критерий Манна-Уитни. Во всех случаях применяется 95% доверительный интервал и двусторонний p.

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.

В рамках клинической апробации планируется проведение курса комбинированной лучевой терапии 50 больным раком предстательной железы с применением методик стереотаксической радиотерапии. 2019 год - 10 пациентов. 2020 год - 20 пациентов. 2021 год - 20 пациентов.

IX. Объем финансовых затрат

24. Описание применяемого метода расчета объема финансовых затрат.

Нормативы финансовых затрат формируются исходя из прямых и косвенных затрат, связанных с оказанием государственных услуг.

В составе прямых затрат учтены следующие виды расходов:

- Затраты на оплату труда и начисления на выплаты по оплате труда работников учреждения, непосредственно участвующих в оказании государственной услуги;

- Затраты на приобретение материальных запасов, непосредственно потребляемых в процессе оказания государственной услуги.

В составе косвенных затрат учтены следующие виды расходов:

- Затраты на оплату труда и начисления на выплаты по оплате труда работников учреждения, которые не принимают непосредственного участия в оказании государственной услуги;

- Затраты на общехозяйственные нужды.

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

- Нормативный. Используется для расчета норматива затрат на оплату труда и начисления на выплаты по оплате труда;

- Структурный. Используется для расчета нормативов затрат на приобретение материальных запасов, коммунальные услуги и общехозяйственные нужды.

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

Наименование расходов	Сумма (руб.)
1. Затраты на оплату труда с начислениями на выплаты по оплате труда работников, непосредственно связанных с оказанием медицинской помощи по каждому протоколу клинической апробации	330 207,11
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	152 451,10
3. Иные затраты, непосредственно связанные с реализацией протокола клинической апробации	-
4. Затраты на общехозяйственные нужды (коммунальные услуги, расходы на содержание имущества, связь, транспорт, оплата труда с начислениями на выплаты по оплате труда работников, которые не принимают непосредственного участия в реализации протокола клинической апробации)	154 301,27
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	108 639,06
Итого:	636 959,48

Генеральный директор ФГБУ «РНИОИ»
Минздрава России
Кит О.И.

«25» 02 2019 г.


(подпись)

Индивидуальная регистрационная карта наблюдения пациента в рамках клинической апробации метода: «Комбинированная лучевая терапия больных раком предстательной железы с применением методик стереотаксической радиотерапии»

ФИО пациента			
Рандомизационный номер			
№ амбулаторной карты		№ стационарной карты	
Дата рождения			
Дата подписания информированного согласия			
Контактные данные (включая родственников пациента)			
Визит: СКРИНИНГ			
Диагноз		Группа риска	
Гистологический тип		Дата анализа:	
Анамнез			
Семейный онкологический анамнез			
Сопутствующая патология			
ПСА		Дата: _____	
Урофлоуметрия		Дата: _____	
МРТ		Дата: _____	
УЗИ с определением уровня остаточной мочи		Дата: _____	
Осмотр уролога (онколога)			
Анализы	Значимые отклонения от нормы	Дата: _____	
ОАК	Есть/нет		
ОАМ	Есть/нет		
БАК	Есть/нет		
Коагулограмма	Есть/нет		
ЭКГ	Есть/нет		
Нежелательные явления (если применимо)			
Соответствие критериям включения	ДА/НЕТ		
Соответствие критериям исключения	ДА/НЕТ		
Визит: ЛЕЧЕНИЕ			
Дата:			
Анализы	Значимые отклонения от нормы		
ОАК	Есть/нет		

ОАМ	Есть/нет	
БАК	Есть/нет	
Коагулограмма	Есть/нет	
ЭКГ	Есть/нет	
Нежелательные явления на этапе лечения		Сроки: _____
Оценка качества жизни (опросники)		Дата: _____
Дополнения		
Визит: НАБЛЮДЕНИЕ		
Дата: _____		
ПСА		Дата: _____
МРТ/УЗИ		Дата: _____
Наличие данных за прогрессирование	Да/нет	
Оценка качества жизни (опросники)		Дата: _____
Нежелательные явления		
Дополнения		
Прекращение участия в исследовании		
Дата:		
Причина		

Ф.И.О. _____

Дата _____

Оценка состояния пациента
по международной шкале симптомов (IPSS)

Шкала IPSS	никогда	реже, чем 1 раз в неделю	реже, чем в половине случаев	примерно в половине случаев	чаще, чем в половине случаев	почти всегда
	0	1	2	3	4	5
1. Как часто в течение последнего месяца у Вас было ощущение неполного опорожнения мочевого пузыря после мочеиспускания?						
2. Как часто в течение последнего месяца у Вас была потребность мочиться чаще , чем через 2 часа после последнего мочеиспускания?						
3. Как часто в течение последнего месяца у Вас имелось прерывистое мочеиспускание ?						
4. Как часто в течение последнего месяца Вам было трудно временно воздержаться от мочеиспускания ?						
5. Как часто в течение последнего месяца у Вас была слабая струя мочи ?						
6. Как часто в течение последнего месяца Вам приходилось натуживаться , чтобы начать мочеиспускание?						
7. Как часто в течение последнего месяца Вам приходилось вставать ночью с постели, чтобы помочиться?						
Суммарный балл по IPSS						
Как бы Вы отнеслись к тому, если бы Вам пришлось жить с имеющимися у Вас проблемами с мочеиспусканием до конца жизни?	прекрасно	0	неудовлетворительно	4		
	хорошо	1	плохо	5		
	удовлетворительно	2	очень плохо	6		
	смешанное чувство	3				

Опросник для определения расширенного индекса реакций после лечения рака предстательной железы (EPIC – 26)

ФИО: _____

Дата рождения: _____

Дата заполнения: _____

1) Как часто наблюдалось непроизвольное мочеиспускание за последние 4 недели:

- Более одного раза в день.....1
- Один раз в день.....2
- Чаше одного раза в неделю.....3 (Обвести верное)
- Один раз в неделю.....4
- Редко или никогда.....5

2) Опишите Вашу способность контролировать мочеиспускание за последние 4 недели:

- Не могу контролировать.....1
- Частое недержание по каплям.....2 (Обвести верное)
- Редкое недержание по каплям.....3
- Полный контроль.....4

3) Сколько прокладок или подгузников для взрослых Вы используете для контроля непроизвольного мочеиспускания в день?

- Ни одного0
- 1 в день.....1 (Обвести верное)
- 2 в день.....2
- 3 и более в день.....3

4) Какие из перечисленных проблем были у Вас за последние 4 недели и насколько сильно они причиняли беспокойство?

№		Проблема				
		нет	Очень маленькая	Маленькая	Средняя	Большая
a	Подтекание или недержание мочи	0	1	2	3	4
b	Боль или жжение при мочеиспускании	0	1	2	3	4
c	Кровь в моче	0	1	2	3	4
d	Слабая струя или ощущение неполного опорожнения	0	1	2	3	4
e	Частое мочеиспускание в течение дня	0	1	2	3	4

5) В целом насколько серьезные проблемы с мочеиспусканием были у Вас за последние 4 недели:

- Нет проблем.....1
- Очень маленькая.....2
- Маленькая3 (Обвести верное)
- Средняя.....4
- Большая.....5

6) Какие из перечисленных проблем были у Вас за последние 4 недели и насколько сильно они причиняли беспокойство?

№		Проблема				
		нет	Очень маленькая	Маленькая	Средняя	Большая
a	Диарея	0	1	2	3	4
b	Увеличение частоты дефекаций	0	1	2	3	4
c	Неконтролируемая дефекация	0	1	2	3	4
d	Кровь в кале	0	1	2	3	4
e	Боль в животе, тазу, прямой кишке	0	1	2	3	4

7) В целом насколько серьезные проблемы у Вас были со стулом за последние 4 недели:

- Нет проблем.....1
- Очень маленькая.....2
- Маленькая3 (Обвести верное)
- Средняя.....4
- Большая.....5

8) Оцените свою половую функцию за последние 4 недели:

№		Выраженность				
		нет	слабая	средняя	хорошая	отличная
a	Ваша способность к эрекции	1	2	3	4	5
b	Ваша способность достижения оргазма	1	2	3	4	5

9) Как бы вы описали обычное КАЧЕСТВО эрекции за последние 4 недели:

- Отсутствует.....1
- Не достаточно для полового акта.....2 (Обвести верное)
- Достаточно для мастурбации и прелюдии...3
- Достаточно для полового акта4

10) Как бы Вы описали ЧАСТОТУ эрекции за последние 4 недели:

- У меня НИКОГДА не было эрекции, когда я этого хотел1
- У меня была эрекция МЕНЕЕ ЧЕМ В ПОЛОВИНЕ случаев, когда я этого хотел.....2
- У меня была эрекция ПРИМЕРНО В ПОЛОВИНЕ случаев, когда я этого хотел.....3
- У меня была эрекция БОЛЕЕ ЧЕМ В ПОЛОВИНЕ случаев, когда я этого хотел.....4
- У меня была эрекция КАЖДЫЙ РАЗ, когда я этого хотел5

11) Как бы Вы описали свою способность к половой функции за последние 4 недели:

- Очень слабая.....1
 - Слабая.....2
 - Средняя....3
 - Хорошая.....4
 - Отличная.....5
- (Обвести верное)

12) В целом насколько серьезные проблемы были у Вас с половой функцией за последние 4 недели:

- Нет проблем.....1
 - Очень маленькая.....2
 - Маленькая3
 - Средняя.....4
 - Большая.....5
- (Обвести верное)

13) Какие из перечисленных проблем были у Вас за последние 4 недели и насколько сильно они причиняли беспокойство?

№		Проблема				
		нет	Очень маленькая	Маленькая	Средняя	Большая
a	Приливы	0	1	2	3	4
b	Нагрубание грудных желез	0	1	2	3	4
c	Депрессия	0	1	2	3	4
d	Общая слабость	0	1	2	3	4
e	Изменение веса	0	1	2	3	4

федеральное государственное
бюджетное учреждение
«Ростовский научно-исследовательский
онкологический институт»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации
(ФГБУ «РНИОИ» Минздрава России)

ул.14-я линия, 63 г. Ростов-на-Дону, 344037
тел.253-81-90, тел./ факс: (863)300-30-05,
e-mail: onko-sekretar@mail.ru
ОКПО 01966791, ОГРН 1026104161423
ИНН/КПП 6167034142/616701001

**В Экспертный совет
Министерства здравоохранения
Российской Федерации**

25.02.2019 № 156
на № _____ от _____

ФГБУ «РНИОИ» Минздрава России информирует о своем согласии на опубликование Протокола клинической апробации «Комбинированная лучевая терапия больных раком предстательной железы с применением методик стереотаксической радиотерапии» на официальном сайте Министерства здравоохранения Российской Федерации в сети «Интернет».

Генеральный директор



О.И. Кит