

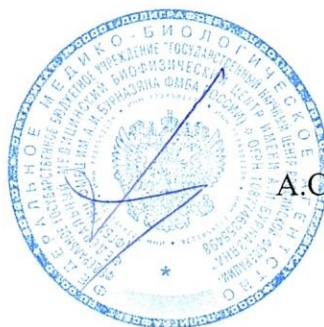
Заявление о рассмотрении протокола клинической апробации

1	Наименование Федеральной медицинской организации, научной или образовательной организации, осуществляющей деятельность в сфере охраны здоровья, являющейся разработчиком протокола клинической апробации	Федеральное медико-биологическое агентство Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна»
2	Адрес места нахождения организации	Российская Федерация, 123182, город Москва, улица Живописная, дом 46
3	Контактные телефоны и адреса	8-499-190-85-73, fmbc-fmba@bk.ru
4	Название предлагаемого для клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации	Протонная терапия меланомы глаза в сочетании с химиотерапией и иммунотерапией
5	Число пациентов, необходимое для клинической апробации	2019 год -10 пациентов

Приложение

1. Протокол клинической апробации на 41-м листе.
2. Индивидуальная регистрационная карта наблюдения пациента в рамках клинической апробации на 2-х листах
3. Согласие на опубликование протокола клинической апробации на 1-м листе

Генеральный директор
ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна
ФМБА России



А.С. Самойлов

СОГЛАСИЕ

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

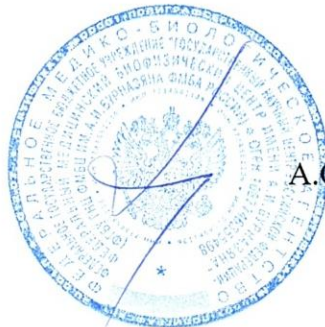
«__» _____ 2019 г.

ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России настоящим подтверждает свое согласие на публикацию протокола клинической апробации «Протонная терапия меланомы глаза в комбинации с химиотерапией и иммунотерапией» на официальном сайте Министерства здравоохранения Российской Федерации в сети Интернет

Генеральный директор

ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна

ФМБА России



А.С. Самойлов

Протокол клинической апробации метода лечения

Идентификационный № _____

Дата _____

I. Паспортная часть

1. Название предлагаемого к проведению клинической апробации метода «Протонная терапия меланомы глаза в сочетании с химиотерапией и иммунотерапией»
2. Наименование и адрес федеральной медицинской организации, разработавшей протокол клинической апробации метода лечения (далее – протокол клинической апробации): Федеральное медико-биологическое агентство Федеральное государственное бюджетное учреждение Государственный научный центр Российской Федерации «Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна»
3. Фамилия, имя, отчество и должность лиц, уполномоченных от имени разработчика подписывать протокол клинической апробации: Самойлов Александр Сергеевич, д.м.н., профессор РАН, генеральный директор ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России.

II. Обоснование клинической апробации метода

4. Аннотация метода: Предложенный метод лечения заключается в проведении курса протонной терапии больным с меланомой глаза, комбинированный с применением химиотерапевтических средств и иммунологических препаратов.
Физическое преимущество протонов - способность максимально точно локализовать воздействие в области заданного объема. Метод предполагает относительно низкие дозы на входе, наличие пика ионизации, глубину и характер которого можно регулировать, а также высокий градиент дозы в зоне боковых и каудальной границ пучка. Все это позволяет осуществлять конформное облучение мишени (опухоли), при котором 90÷95% изодоза точно соответствует внешним границам мишени, а интегральная доза на здоровые ткани, органы и структуры всегда примерно вдвое меньше, чем при самом современном гамма облучении.
В отличие от терапии гамма-лучами протонная терапия определяется особенностями взаимодействия пучков ускоренных протонов с веществом. Главные из этих особенностей следующие: слабые боковые рассеяния пучка ускоренных протонов в веществе, возможность остановить все частицы на заданной глубине, возрастание потерь энергии частиц и, соответственно, поглощенной дозы к концу пробега (пик

Брэгга). Предложенный метод может потенциально увеличить эффективность лечения, минимизировать риск возникновения рецидивов и лучевых повреждений, улучшить качество жизни пациентов данной когорты. Протонно-лучевая терапия обладает дополнительным биологическим преимуществом, заключающимся в увеличении относительной биологической эффективности, что может привести к увеличению режимов гипофракции.

Метод комбинированного лечения с помощью протонной терапии, химиотерапией и иммунотерапией мало распространен.

Известны результаты применения иммунотерапии. Опубликованы экспериментальные данные, свидетельствующие о том, что таргетная терапия (вемурафениб) может быть полезна для тех пациентов, у кого активированы мутации BRAF [17], дабрафениб для пациентов с опухолью, несущей мутацию V600E, а траметиниб (ингибитор MEK) для опухоли с мутацией V600K. [18]. Исследована так же эффективность бинарной таргетной терапии – вемурафениб и траметиниб, а для лечения метастазов меланомы - Ипилимумаб [18]. В институте Кюри используют для лечения меланомы Эверолипус (Evorolimus), и считают, что возможно его сочетание с другими целевыми методами лечения [19].

Таким образом, результаты проведенных ранее исследований не противоречат возможности комбинировать терапию меланомы глаза с помощью протонной терапии, химиотерапии и иммунотерапии. В целом эффективность комбинированного метода будет увеличиваться по сравнению с применением каждого из отдельных вариантов лечения.

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

Протонная лучевая терапия расширяет сферу своего использования в практике здравоохранения.

Меланома является одним из видов опухоли, которая развивается из меланоцитов – клеток, содержащих тёмный пигмент (меланин), определяющий цвет кожных покровов. Чаще всего меланома характерна для кожных заболеваний, однако меланоциты встречаются и в других органах, где вырабатывается меланин. По сравнению с другими солидными опухолями, меланома глаза вызывает лишь небольшое число случаев смерти от рака в год и поддается лечению, однако около 25% всех пациентов данной группы, в конечном счете, страдают от метастатического заболевания. Терапия заболевания варьируется в зависимости от размера опухоли и ее

локализации и включает также местные аблативные процедуры глаза (энуклеация – удаление всего глазного яблока и других структур глазницы).

Протонную терапию меланомы глаза и его придаточного аппарата можно проводить в качестве первичного лечения, в качестве спасительной терапии рецидива опухоли, а также в качестве неоадьювантной терапии до хирургической резекции. Физические свойства протонных пучков позволяют обеспечить высокие дозы радиации в опухоли, минимизируя дозовую нагрузку на окружающие здоровые органы и ткани. Эта форма терапии является эффективной для большинства разновидностей меланомы глаза, чем любой другой метод, обеспечивая исключительно высокие скорости локального контроля опухоли, особенно в случае с диффузной меланомой радужной оболочки, многие из которых являются неоперабельными. Сопутствующий ущерб здоровым глазным структурам является предсказуемым и в высшей степени поддается лечению. Синдром токсичности опухоли менее предсказуем, но часто поддается лечению с помощью различных методов. Следует отметить также, что для опухолей больших размеров традиционные лучевые или хирургические органосохраняющие методы являются бесперспективными. Протоны за счет пика Брэгга позволяют в 2-3 раза уменьшить лучевую нагрузку на окружающие опухоль нормальные ткани и создать существенно более конформное дозовое распределение в мишени по сравнению с гамма-лучами. При этом доза резко падает за границами мишени, что позволяет проводить облучение ранее недоступных для лучевой терапии локализаций. Поскольку больные зачастую отказываются от удаления глаза, то предлагаемая альтернатива протонного лечения приносит определённое улучшение в смысле выживаемости и повышения качества жизни этих больных.

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

Метод обладает выраженной новизной, т.к. управляя энергией протонов врач задает глубину, на которой будет располагаться пик Брэгга каждого из пучков. Поэтому современные установки протонной терапии позволяют реализовать методику “сканирования карандашным пучком”, когда опухоль буквально заштриховывается послойно высокой дозой ионизирующего излучения. Дозиметрическое преимущество протонной терапии по сравнению с терапией гамма-лучами может привести к улучшению клинических исходов с меньшим количеством осложнений [20].

Протонная терапия обеспечивает:

1. безопасность в отношении здоровых тканей глаза – точная фокусировка луча позволяет воздействовать на область локализации опухоли с миллиметровой точностью, не оказывая негативного влияния на сосуды и нервные окончания

глаза. Также разрушающему действию не подвергаются и ткани, расположенные за опухолью, так как вся энергия протонов локализована только в опухоли (эффект пика Брэгга);

2. безопасное и эффективное лечение рецидива заболевания, так как это дает дозиметрические преимущества в контексте интегральной дозы и доз на критические структуры, располагающиеся близко к мишени, особенно в случае если лучевая терапия уже проводилась;

3. локальный контроль опухоли в 95%; сохранение глаза и его функции;

4. возможность комбинации с другими методиками терапии меланомы глаза, в первую очередь с применением иммуностимулирующего лечения.

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

Клиническая апробация будет проведена с соблюдением этических принципов, на основе добровольного согласия и действующих нормативных требований. Риск развития таких побочных эффектов как эпидермит кожи век, лучевой конъюнктивит, повышение внутриглазного давления, лучевая катаракта, лучевая атрофия зрительного нерва, дистрофия клетчатки, постлучевой синдром «сухого глаза» при соблюдении стандартной технологии лечения, толерантных доз, подводимых к окружающим здоровым органам и тканям, существенно ниже основных осложнений относительно терапии гамма-лучами. Степень токсичности от воздействия пучками протонов в некоторой степени зависит от локализации опухоли и чаще всего соответствует 2-3 степени. По данным литературы пациенты с опухолями передней камеры имели более высокий риск токсичности (58,3%), чем пациенты с задними опухолями (0%) или задними опухолями, выходящими за пределы экватора (25%, $P < 0,0001$) [16].

Исследователи отмечают, что в отдаленном периоде, в среднем через 6,5 лет, после протонно-лучевой терапии парапапиллярной хориоидальной меланомы ожидаемой проблемой является радиационно-индуцированная оптическая невропатия, ретинопатия и катаракта [21].

К возможным осложнениям лекарственной терапии можно отнести: а) на сульфаниламидные препараты - тяжелые реакции гиперчувствительности (синдром Стивенса-Джонсона, лихорадка, кожная сыпь, нарушения со стороны ЖКТ, депрессия костного мозга); б) на химиотерапевтические препараты - со стороны органов ЖКТ: анорексия, стоматит, сухость во рту, тошнота, рвота, диарея, боль в желудке, геморрагический колит, токсический гепатит. Со стороны нервной системы и органов чувств: астения, головокружение, головная боль, нарушение зрения. Со стороны

сердечно-сосудистой системы и крови (кровотворение, гемостаз): миелодепрессия, лейкопения, агранулоцитоз, тромбоцитопения, анемия, кровотечения и кровоизлияния, прилив крови к лицу, кардиотоксичность, сердечная недостаточность. Со стороны респираторной системы: одышка, интерстициальный пневмосклероз. Со стороны мочеполовой системы: гематурия, гиперурикемия, нефропатия, отеки нижних конечностей, некроз почечных канальцев. Со стороны кожных покровов: алоpecia, гиперпигментация (ногтей на пальцах рук, ладоней), в/к кровоизлияния, покраснение лица, сыпь, крапивница, зуд, гиперемия, отечность, боль в месте инъекции. Прочие: анафилактикоидные реакции, болевой синдром (боль в спине, боку, костях, суставах), лихорадочный синдром, развитие инфекций, повышение активности трансаминаз в крови.

8. Ссылки на литературные источники публикаций результатов научных исследований апробируемого или отдельных его составляющих (в том числе собственных публикаций) в рецензируемых научных журналах и изданиях, в том числе в зарубежных журналах (название журналов/изданий, их импакт-фактор)

1. Забелин М.В., Климанов В.А., Галяутдинова Ж.Ж., Самойлов А.С., Лебедев А.О., Шелухина Е.В. Протонная лучевая терапия: возможности клинического применения и перспективы исследования. «Исследования и практика в медицине. 2018. Т. 5. № 1. С. 82-95. Импакт-фактор журнала в РИНЦ: 0,573
2. Кленов Г.И., Черных А.Н. Стенд для протонной онкоофтальмологии. Медицинская физика. 2016. № 2 (70). С. 18-24. Импакт-фактор журнала в РИНЦ: 0,272
3. Бородин Ю.И., Вальский В.В., Ерохин И.Н., Канчели И.Н., Ломанов М.Ф., Люлевич В.И., Орлов Д.Г., Саакян С.В., Хорошков В.С., Черных А.Н. Инновационные разработки технических средств для протонной терапии внутриглазных новообразований Часть II. Российский офтальмологический журнал. 2016. Т. 9. № 2. С. 11-17. Импакт-фактор журнала в РИНЦ: 0,543
4. Бородин Ю.И., Вальский В.В., Саакян С.В., Канчели И.Н., Клёнов Г.И., Ломанов М.Ф., Луговцов О.В., Луговцова О.Г., Похвата В.П., and Хорошков В.С.. "Протонная лучевая терапия опухолей сосудистой оболочки глаза и орбиты" Альманах клинической медицины, по. 17-1, 2008, pp. 292-295. Импакт-фактор РИНЦ 1,894
5. Канчели И.Н., Владимирова Я.П. Влияние выбора модели глаза на результаты дозно-анатомического планирования протонной терапии внутриглазных новообразований. Российский офтальмологический журнал. 2016. Т. 9. № 3. С. 19-25. Импакт-фактор журнала в РИНЦ: 0,543
6. Бакаев В.А., Иванов Н.А., Лебедева Ж.С. Способы снижения лучевой нагрузки на пациентов при протонной терапии заболеваний глаза. Научно-технические ведомости Санкт-Петербургского государственного политехнического университета. Физико-математические науки. 2017. Т. 10. № 2. С. 37-44. Импакт-фактор журнала в РИНЦ: 0,13
7. Минкин Д.Ю., Максимов В.И., Иванов Е.М., Хорошков В.С., Кленов Г.И., Черных А.Н. Онкоофтальмологический комплекс в лиц "Курчатовский институт" - пияф Исследования и практика в медицине. 2018. Т. 5. № S2. С. 181. Импакт-фактор журнала в РИНЦ: 0,573
8. Гулидов И.А., Мардынский Ю.С., Балакин В.Е., Галкин В.Н., Гоголин Д.В., Гордон К.Б., Каприн А.Д., Лепилина О.Г., Ульяненко С.Е., Хмелевский Е.В. Новые возможности для протонной терапии в России

Вопросы онкологии. 2016. Т. 62. № 5. С. 570-572. Импакт-фактор журнала в РИНЦ: 0,439

9. Maximizing local tumor control and survival after proton beam radiotherapy of uveal melanoma Emmanuel egger. A. Schalenbourg, L. Zografos, L. Bercher, T. Boehringer, L. Chamot, G. Goitein

10. Mosci C., Lanza F. B., Barla A. et al. Uveal melanoma recurrence after fractioned proton beam therapy: comparison of survival in patients treated with Mosci C., Lanza F. B., Barla A. et al. Uveal melanoma recurrence after fractioned proton beam therapy: comparison of survival in patients treated with enucleation or proton beam radiotherapy. *Ophthalmologica*. 2012; 227: 190–6.

11. Бровкина А.Ф. Лучевая терапия в лечении опухолей органа зрения. *Клин. Офтальмология*, 2003, т.4, №1, 15-19.

12. American College of Radiology. ACR–ASTRO Practice parameter for the performance of proton beam radiation therapy 2013; Available at: <https://www.acr.org/-/media/ACR/Files/Practice-Parameters/Proton-Therapy-RO.pdf>.

13. Климанов В.А., Самойлов А.С., Удалов Ю.Д. Физика планирования протонной лучевой терапии. *Медицинская радиология и радиационная безопасность*. Т. 2. 2019.

14. Самойлов А.С., Смирнова Ж.Ж. 1, Климанов В.А., Удалов Ю.Д. Основные направления клинического применения современной протонной лучевой терапии. *Медицинская радиология и радиационная безопасность*. Т. 2. 2019.

18. IAEA. Absorbed dose determination in external beam radiotherapy: An international Code of Practice for dosimetry based on standard dose to water // Technical Report Series no. 398. IAEA, Vienna. 2000.

15. Scholz S.L., Héroult J., Stang A., Griewank K.G., Meller D., Thariat J., Steuhl K.P., Westekemper H., Sauerwein W. Proton radiotherapy in advanced malignant melanoma of the conjunctiva, *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2019 Jun;257(6):1309-1318.

16. Lee HJ Jr1, Stacey A2, Klesert TR3, Wells C3, Skalet AH4, Bloch C5, Fung A6, Bowen SR7, Wong TP6, Shibata D8, Halasz LM5, Rengan R5. Corneal Substructure Dosimetry Predicts Corneal Toxicity in Patients With Uveal Melanoma Treated With Proton Beam Therapy, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2019 Jun 1;104(2):374-382.

17. El Zaoui I1, Bucher M2, Rimoldi D3, Nicolas M4, Kaya G5, Pescini Gobert R6, Bedoni N1, Schalenbourg A4, Sakina E4, Zografos L4, Leyvraz S7, Riggi N6, Rivolta C1,8, Moulin AP4. Conjunctival Melanoma Targeted Therapy: MAPK and PI3K/mTOR Pathways Inhibition. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2019 Jun 3;60(7):2764-2772

18. Doma V, Gulya E. Genetic diversity and immunological characteristics of malignant melanoma: the therapeutic spectrum. *Orv Hetil*. 2015 Apr;156(15):583-91

19. Nabil Amirouchene-Angelozzia, Fariba Nematib, David Gentienc, André Nicolasd, Amaury Dumonte Guillaume Caritab, Jacques Camonise, Laurence Desjardinsf, Nathalie Cassoux, Sophie Piperno-Neumanng Pascale Marianih, Xavier Sastred, Didier Decaudinb, Sergio Roman-Romani. Establishment of novel cell lines recapitulating the genetic landscape of uveal melanoma and preclinical validation of mTOR as a therapeutic target//*Molecular Oncology* Volume 8, Issue 8, December 2014, Pages 1508-1520

20. Initial results of proton therapy in choroidal melanoma at the d'Orsey Center for Proton Therapy; the first 464 cases. Desjardins L, Levy C, d'Hermies F, Frau E, Schlienger P, Habrand JL, Mammar H, Schwartz L, Mazal A, Delacroix S, Nauraye C, Ferrand R, Asselain B. *Cancer Radiother*. 1997;1(3):222-6

21. Riechardt AI1, Cordini D2, Willerding GD3, Georgieva I4, Weber A5, Seibel I6, Lakotka N6, Bechrakis NE7, Foerster MH8, Moser L9, Jousen AM6. Proton beam therapy of parapapillary choroidal melanoma. *Am J Ophthalmol*. 2014 Jun;157(6):1258-65.

22. Maarten Lambrecht , Daniëlle B.P. Eekers, Claire Alapetite , Neil G. Burnetf, Valentin Calugaru, Ida E.M. Coremans, Piero Fossati, Morten Høyer, Johannes A. Langendijk, Alejandra Méndez Romero, Frank Paulsen, Ana Perpar, Laurette Renard, Dirk de Ruyscher,

Beate Timmermann, Pavel Vitek, Damien C. Weber, Hiske L. van der Weide I, Gillian A. Whitfield, Ruud Wiggendaad, Erik Roelofs, Petra Witt Nyström, Esther G.C. Troost on behalf of work package 1 of the taskforce “European Particle Therapy Network” of ESTRO. Radiation dose constraints for organs at risk in neuro-oncology; the European Particle Therapy Network consensus. *Radiotherapy and Oncology* 128 (2018) 26–36

9. Иные сведения, связанные с разработкой метода. Нет.

III. Цели и задачи клинической апробации

10. Детальное описание целей и задач клинической апробации

Цель – определить клинико-экономическую эффективность лечения меланомы глаза методом протонной терапии в комбинации с химиотерапией и иммунотерапией по сравнению с методом дистанционной фотонной терапии в сочетании с лекарственной.

Задачи:

- Оценить клиническую эффективность, частоту и характер побочных эффектов, определяемых в соответствии со шкалой CTC/AE, версии 4.0, а так же процент больных с частичным или полным эффектом от общего количества пациентов.
- Сравнить общую и безрецидивную выживаемость после протонной терапии в комбинации с химиотерапией и иммунотерапией по сравнению с терапией гамма-лучами в сочетании с лекарственной при лечении больных с меланомой глаза.

Результаты наблюдения и клинический эффект планируется фиксировать в регистре больных через 3 и 6 месяцев с момента окончания курса лечения.

IV. Дизайн клинической апробации

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

Научная обоснованность полученных данных базируется на принципах доказательной медицины evidence based practice – EBP (практика, основанная на доказательствах) и доказательной радиологии (evidence-based Radiology - EBR). Достоверность полученных данных обеспечивается последовательностью реализации теоретико-методологических основ метода терапии, репрезентативностью выборки, статистической обработкой материалов исследования. Безопасность метода регламентируется соответствующими сертификатами, зарегистрированными на территории РФ на аппаратуру, технические решения и инструментарий, применяемые в протонной терапии меланомы глаза. Известно, что протонная лучевая терапия при меланоме конъюнктивы является эффективной альтернативой энуклеации с вероятностью сохранения глаза 69%. Частота встречаемости основных осложнений

после протонной лучевой терапии: синдром Сикка или сухой кератоконъюнктивит - 30%, вторичная глаукома -11%, дефицит лимбальных стволовых клеток -8% [18].

12. Описание дизайна клинической апробации.

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

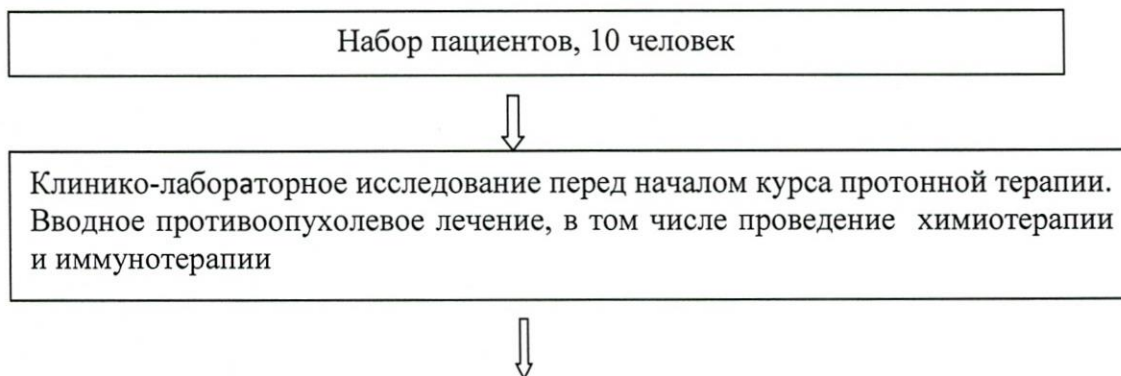
Основные исследуемые параметры:

При оценке эффективности протонной терапии больных с меланомой глаза и его придаточного аппарата в комбинации с химиотерапией и иммунотерапией анализируются показатели локального контроля (ультразвуковое исследование глаза; диафаноскопия, флуоресцентная ангиография и пр.), возникновение ранних и поздних лучевых реакций, средняя медиана жизни, количественные характеристики дозовых распределений протонной терапии (интегральные дозы, гистограммы доза–объем, гамма–индекс, индекс конформность–градиент, радиобиологические функции ВКО и ВОНТ и др.).

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

В клиническую апробацию включаются больные с меланомой глаза и его придаточного аппарата. Результаты диагностического обследования пациента анализируются на консилиуме с участием врачей-онкологов, радиотерапевтов и медицинских физиков. Консилиум принимает решение о целесообразности применения протонной ЛТ и виде терапии. Терапия состоит из подготовительных мероприятий, описанных в пункте 12.3.1 разъяснительной беседы; выбора объемов облучения, планирования терапии и фактического проведения облучения.

Графическая схема этапов клинической апробации метода лечения.



Имплантация рентгенконтрастных меток (маркеров) для системы наведения. Топометрическая подготовка пациента, выбор и изготовление индивидуальных средств иммобилизации, фиксация пациента, получение данных топометрической разметки и импорт их в систему дозиметрического планирования протонной терапии.



Выбор объемов облучения и критических структур, предписание дозы, которую планируется подвести к очагу. Оконтуривание целевых областей.



Лечение осложнений и симптоматическая терапия



Оценка эффективности



Оценка безопасности

Срок наблюдения – в течение 2019 года

Планируемое количество пациентов 10 человек.

12.3 Описание метода, инструкции по его проведению

Схема проведения процедур исследования.

Подготовительные мероприятия

12.3.1 Перед началом лечения в интересующий объем вживляются танталовые метки (маркеры) для системы наведения и для точного позиционирования пациента под визуальным контролем. Для планирования курса лечения проводится компьютерная топометрия головы в термопластической фиксирующей маске.

12.3.2 Данные топометрической разметки импортируются в систему трехмерного дозиметрического планирования протонной терапии.

Далее осуществляется выбор объема облучения и критических структур в окружающей области. В соответствии с предписанной дозой на объем облучения и минимизации дозы на критические структуры в системе дозиметрического планирования рассчитывается программа лечения, производится его верификация, симуляция и фактическое облучение пациента на аппарате для протонной терапии.

Примерная схема и отдельные этапы работы медицинского физика (с участием лучевого терапевта) при проведении процедуры протонной ЛТ на основе диагностических и клинических данных пациентов, и предписаний радиационного онколога:

- Выбор режима работы с протонным пучком: горизонтальный пучок или вертикальный пучок с использованием гантри;
- Выбор метода доставки пучка к мишени облучения: метод пассивного рассеяния или метод сканирования тонкого луча;
- Определение числа полей и направлений протонных пучков;
- Ввод в систему планирования облучения необходимой клинической информации (данные визуализации и контуры мишени и органов риска, предписанные и толерантные дозы, неопределенности укладки пациентов, возможное движение мишени и органов риска, режим фракционирования и др.) и физической информации о пациенте (данные и ограничения на параметры пучка, направления облучения, данные дозиметрии, характеристики стола облучения и устройств иммобилизации, параметры полутени (пенумбры), неопределенности входных диагностических, возможные погрешности алгоритма расчета доз и др.);
- Создание с помощью системы дозиметрического планирования плана облучения, обеспечивающего заданные значения предписанных и толерантных доз при уменьшении по возможности интегральной дозы включающий:
 - число пучков и их относительный вес;
 - возможные комбинации пучков в отдельной фракции
 - данные по каждому пучку, в том числе предписываемые значения пробега (или максимальной энергии в спектре пучка) и ширина модуляции спектра пучка;
 - форма апертуры для каждого направления;
 - форма компенсаторов пробега для каждого направления;
 - параметры продольного и поперечного расширения области высокой дозы для каждого поля;
 - воздушный зазор между «нозлом» и пациентом;
 - положение изоцентра;
 - углы гантри и стола облучения для каждого поля;
 - возможное дополнительное фотонное облучение пациента;
- Учет движения мишени и критических органов;
- Учет относительной биологической эффективности (ОБЭ) протонов на разных участках области высокой дозы
 - Если в качестве способа доставки пучка к мишени выбран метод сканирования тонкого луча, то в задачи медицинского физика входит также:

- определение технологии подведения дозы: однородное сканирование (англ. PBS), однородная доза единичного поля (англ. SFUD) или однородная доза многопольного облучения (MFUD);
- определение размера «пятна» облучения для отдельного тонкого луча;
- определение числа и шага слоев облучения, формы области высокой дозы и параметров тонких лучей для каждого слоя;
- определение интенсивности пучка для каждого слоя облучения
- Контрольные измерения пучка и дозы в соответствии с рекомендациями МАГАТЭ TSR398 перед началом каждого облучения;
- Измерение дозы за фракцию и суммарной дозы за весь курс облучения для каждого пациента;
- Предварительная верификация сложных планов облучения на фантомах;
- Регулярная проверка дозиметрической аппаратуры в соответствии с принятой программой «Гарантия качества» лучевой терапии.

Описанные в протоколе клинической апробации методы, схемы и отдельные этапы работ вовлеченных специалистов подразумевают использование индивидуализированной лекарственной терапии, актуальных возможностей системы протонной терапии на момент исследования, а также непрерывное обучение специалистов и своевременное обновление системы и ее отдельных компонентов.

12.3.3. Рекомендации по планированию лечения меланомы глаза.

Для планирования курса лечения проводится компьютерная топометрия головы в термопластической фиксирующей маске. При планировании лечения меланомы глаза рекомендуется в основном использовать один передний пучок, в котором угол взгляда регулируется, чтобы максимально избежать лечения через лимб, цилиарное тело, роговицу, хрусталик, макулу и диск зрительного нерва. В меньшей степени при выборе направления пучка стремятся избежать ненужного облучения слезной железы, век и ресниц. Можно использовать вариант объемного метода, при котором информация офтальмологического обследования, изображений перед слипанием и КТ-сканирования планирования лечения используются для создания настоящего трехмерного плана лечения. С помощью этой техники обычно используется от 2 до 3 пучков, потенциально с боковым, верхним или нижним полями, которые также избегают чувствительного к излучению переднего глаза.

Таблица 1

Заданные значения очерчивания			
Целевые	GTV – gross tumor volume – объем, который включает в себя визуализируемую опухоль.	CTV – клинический объем мишени (CTV – clinical target volume) – объем, который включает в себя не только опухоль, но и зоны субклинического распространения опухолевого процесса;	PTV – планируемый объем мишени (PTV – planning target volume) – объем облучения, который больше клинического объема мишени и который дает гарантию облучения всего объема мишени.
Первичные	GTV = макроскопически видимое поражение	CTV = GTV	PTV = CTV + 2мм латерально Допуск на коллиматор и 2,5 мм дистально

Таблица 2

Возможные близлежащие критические органы (применяются в зависимости от области облучения)	
Зрительный нерв.	Оконтуривать целиком;
Оптический путь	Оконтуривать целиком;
Хрусталик	Оконтуривать целиком;
Сетчатка	Оконтуривать целиком;

Таблица 3¹. Предписание

Целевая область	Разовая очаговая доза Гр (ОБЭ*)	Количество фракций	Суммарная очаговая доза Gy (ОБЭ)	Фракций за неделю
PTV	10-15	4-5	50-70	5

*ОБЭ-относительная биологическая эффективность. На основе обширных зарубежных клинических данных, известно, что протонное излучение в клинически значимых диапазонах энергий отождествляется с рентгеновским или электронным излучением, при этом физическая доза должна быть скорректирована поправочным коэффициентом ОБЭ, который для протонов равна 1,1, для достижения того же самого биологического эффекта.

1 – Определение допусков на коррекцию мишени, а также предписанные дозы могут варьироваться в процессе исследования метода клинической апробации по мере накопления информации и на основе промежуточного анализа показателей эффективности проводимого лечения.

Таблица 4²

Орган/OAR	α/β (Гр)	Дозовое ограничение EQD2
Мозг	2	$V_{60} \leq 3 \text{ см}^3$
Ствол мозга	2	$0,03 \text{ см}^3 \leq 60 \text{ Гр}$ Внутри $D_{0,03 \text{ см}^3} \leq 54 \text{ Гр}$
Хиазма и оптический путь	2	$D_{0,03 \text{ см}^3} \leq 55 \text{ Гр}$
Улитка	3	$D_{\text{mean}} \leq 45 \text{ Гр}$ $D_{\text{mean}} \leq 32 \text{ Гр}$

Роговица	3	$D_{0.03 \text{ см}^3} \leq 50 \text{ Гр}$
Гиппокамп	2	$D_{40\%} \leq 7,3 \text{ Гр}$
Слезная железа	3	$D_{\text{mean}} \leq 50 \text{ Гр}$
Линза	1	$D_{0.03 \text{ см}^3} \leq 10 \text{ Гр}$
Гипофиз	2	$D_{\text{mean}} \leq 45 \text{ Гр}$
Сечатка	3	$D_{0.03 \text{ см}^3} \leq 45 \text{ Гр}$
Кожа	2	$D_{0.03 \text{ см}^3} \leq 25 \text{ Гр}$

2 – уровни дозовой нагрузки на критические органы определяются ОБЭ, расположением органа относительно облучаемого объема и выбранным режимом фракционирования.

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

Анализ переносимости терапии будет проанализирован сразу после завершения курса терапии, оценка уменьшения размеров очагов – через 3 и 6 месяцев с момента окончания курса протонной терапии. Оценка выживаемости без прогрессирования - через 6 мес. после завершения терапии.

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

ФИО, возраст, анамнестические указания на расстройства офтальмологического статуса. Результаты ранее проведенных инструментальных методов исследования. Сведение о ранее проведенной лучевой или брахитерапии глаза и его придаточного аппарата, перенесенных операциях в области глаза. Сопутствующие заболевания. Первоначальный размер очага. Дозное распределение протонной терапии на целевой объем, хрусталик, на зрительный нерв, на оптический путь. Эффект от проведенного лечения, ранние лучевые реакции (снижение зрения, помутнение роговицы или хрусталика, атрофия зрительного нерва, макулярный отек). Поздние лучевые осложнения (глаукома, атрофия зрительного нерва, парез глазодвигательного нерва) Локальные рецидивы и показатели локального контроля.

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

Пациенты, которым планируется протонная терапия в сочетании с химиотерапией и иммунотерапией, направляются на лечение из лечебных учреждений РФ.

13. Критерии включения пациентов:

Пациенты могут быть включены в исследование только в том случае, если они удовлетворяют всем следующим критериям:

- Мужчины и женщины старше 18 лет. Верифицированная меланома.

- Первично выявленные меланомы
- Общее состояние по шкале Карновского 70 и более баллов (Приложение 1)
- Предполагаемая продолжительность жизни не менее 1 года.
- Информированное согласие пациента на проведение курса протонной терапии в сочетании с химиотерапией и иммунотерапией.

14. Критерии не включения пациентов:

- Возраст младше 18 лет.
- Лица, страдающие психическими расстройствами.
- Тяжелые конкурирующие системные заболевания, несовместимые с проведением курса протонной терапии в сочетании с химиотерапией и иммунотерапией, острое инфекционное заболевание.
- Невозможность соблюдения требований к соответствию доз, подводимым к критическим органам и объемам, толерантным значениям.
- Невозможность соблюдения условий проведения лечения.
- Наличие синдрома Луи-Бар (атаксия-телеангиэктазия)
- Наличие отдаленных метастазов (печень, легкие, головной мозг, кости).
- Беременные и кормящие женщины. Кахексия.

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

Пациенты имеют право в любое время отозвать свое согласие и прекратить участие в процедурах без ущерба для дальнейшего лечения. Участие пациента в клинической апробации может быть прекращено в любой момент по решению врача. Возможными причинами прекращения участия пациента в клинической апробации по решению исследователя могут быть:

- Противопоказания к протонной терапии в комбинации с химиотерапией и иммунотерапией;
- Диагностирование сопутствующего заболевания, которое не позволяет продолжать принимать участие в клинической апробации или требует такого изменения предполагаемого метода лечения;
- Пациент отказывается принимать участие в клинической апробации;
- Непереносимые нежелательные явления, которые могут быть связаны или не связаны с проводимой клинической апробацией;
- Любые другие причины по усмотрению врача.

VI. Медицинская помощь в рамках клинической апробации

16. Вид, форма и условия оказания медицинской помощи

Вид помощи – медицинская помощь в рамках клинических апробаций;

Профиль – дневной стационар; условия оказания – плановая.

17. Перечень медицинских услуг (медицинских вмешательств)

Медицинские осмотры (предварительные, периодические), лабораторные и инструментальные методы исследования в рамках клинической апробации. В рамках клинических апробаций будут применены медицинские услуги в соответствии с Приказом Минздравсоцразвития РФ от 27.12.2011 N 1664Н «Об утверждении номенклатуры медицинских услуг».

17.1. Медицинские мероприятия для диагностики заболевания, состояния

17. 1.1 Перечень медицинских услуг (медицинских вмешательств)

Для диагностики меланомы радужки рекомендуется применять биомикроскопию, гониоскопию, ультразвуковую биомикроскопию, флюоресцентную ангиографию. КТ и МРТ рекомендуются при подозрении на прорастание внутриглазной опухоли за пределы глаза для уточнения степени инвазии в орбиту. При непрозрачных преломляющих средах глаза и подозрении на внутриглазное новообразование рекомендуется проведение КТ орбит максимально тонкими срезами.

Таблица 4. Медицинские мероприятия для диагностики заболевания, состояния

Прием (осмотр, консультация) врача-специалиста			
Код Медицинской услуги	Наименование Медицинской услуги	Усредненный показатель частоты предоставления ¹	Усредненный показатель кратности применения
V01.023.001	Прием (осмотр, консультация) врача- невролога первичный	0,05	1
V01.027.001	Прием (осмотр, консультация) врача-онколога первичный	0,1	1
V01.029.001	Прием (осмотр, консультация) врача-офтальмолога первичный	1	1
V01.038.001	Осмотр (консультация) врачом-радиотерапевтом первичный	1	1
V01.047.001	Прием (осмотр, консультация) врача-терапевта первичный	0,9	1

¹вероятность предоставления медицинских услуг или назначения лекарственных препаратов для медицинского применения (медицинских изделий), включенных в стандарт медицинской помощи, которая может принимать значения от 0 до 1, где 1 означает, что данное мероприятие проводится 100% пациентов, соответствующих данной модели, а цифры менее 1 – указанному в стандарте медицинской помощи проценту пациентов, имеющих соответствующие медицинские показания

Прием (осмотр, консультация) врача-специалиста			
Код медицинской услуги	Наименование медицинской услуги	Усредненный показатель частоты предоставления ²	Усредненный показатель кратности применения
B01.023.001	Прием (осмотр, консультация) врача- невролога первичный	0,05	1
B01.027.001	Прием (осмотр, консультация) врача-онколога первичный	0,1	1
B01.029.001	Прием (осмотр, консультация) врача-офтальмолога первичный	1	1
B01.038.001	Осмотр (консультация) врачом-радиологом первичный	1	1
B01.047.001	Прием (осмотр, консультация) врача-терапевта первичный	0,9	1

Таблица 5

Лабораторные методы исследования			
Код медицинской услуги	Наименование медицинской услуги	Усредненный показатель частоты предоставления	Усредненный показатель кратности применения
A12.05.005	Определение основных групп крови (А, В, 0)	1	1
B03.016.003	Общий (клинический) анализ крови развернутый	1	5
B03.016.006	Анализ мочи общий	1	5
B03.016.004	Анализ кровибиохимический общетерапевтический	1	5
A12.05.006	Определение резус-принадлежности	1	1
A12.06.011	Проведение реакции Вассермана (RW)	1	1
A26.06.036	Определение антигена к вирусу гепатита В (HBs Ag Hepatitis Bvirus) в крови	1	1
A26.06.041	Определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусному гепатиту С (Hepatitis Cvirus) в крови	1	1
A26.06.048	Определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-1 (Human immunodeficiency virus HIV 1) в крови	1	1

²вероятность предоставления медицинских услуг или назначения лекарственных препаратов для медицинского применения (медицинских изделий), включенных в стандарт медицинской помощи, которая может принимать значения от 0 до 1, где 1 означает, что данное мероприятие проводится 100% пациентов, соответствующих данной модели, а цифры менее 1 – указанному в стандарте медицинской помощи проценту пациентов, имеющих соответствующие медицинские показания

A26.06.049	Определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-2 (Human immunodeficiency virus HIV 2) в крови	1	1
B03.016.003	Общий (клинический) анализ крови развернутый	1	1
B03.016.004	Анализ крови биохимический общетерапевтический	1	1
B03.016.006	Анализ мочи общий	1	1

Таблица 6. Инструментальные методы исследования

Инструментальные методы исследования			
Код медицинской услуги	Наименование медицинской услуги	Усредненный показатель частоты предоставления	Усредненный Показатель Кратности применения
A02.26.003	Офтальмоскопия	1	1
A02.26.010	Измерение угла соприкосновения	0,9	1
A02.26.011	Исследование диплопии	0,3	1
A02.26.012	Пулометрия	0,3	1
A02.26.022	Экзофтальмометрия	0,4	1
A03.26.001	Биомикроскопия глаза	0,95	1
A03.26.004	Офтальмохромоскопия	0,01	1
A03.26.008	Рефрактометрия	0,1	1
A03.26.009	Офтальмометрия	0,01	1
A04.14.001	Ультразвуковое исследование печени	0,7	1
A04.26.002	Ультразвуковое исследование глазного яблока	0,5	1
A04.26.003	Ультразвуковое исследование глазницы	0,5	1
A04.26.005	Ультразвуковая доплерография сосудов орбиты и глазного яблока	0,4	1
A04.26.006	Дуплексное сканирование сосудов глаза и орбиты	0,4	1
A05.10.006	Регистрация электрокардиограммы	1	1
A05.26.008	Магнитно-резонансная томография глазницы	1	1
A06.09.005	Компьютерная томография органов грудной полости	1	1
A06.26.006	Компьютерная томография глазницы	1	1

Таблица 7. Дополнительные методы исследования

Дополнительные методы исследования			
Код медицинской услуги	Наименование медицинской услуги	Усредненный показатель частоты предоставления	Усредненный показатель кратности применения
A06.30.002	Описание и интерпретация рентгенографических изображений	1	1
A06.30.002.00 1	Описание и интерпретация компьютерных томограмм	1	1

A06.30.002.00 2	Описание и интерпретация магнитно-резонансных томограмм	1	1
A07.30.020	Дозиметрическое планирование лучевой терапии	1	2

17. 1.2 Медицинские услуги для лечения заболевания, состояния и контроля за лечением

Таблица 8. Медицинские услуги для лечения заболевания, состояния и контроля за лечением

Прием (осмотр, консультация) и наблюдение врача-специалиста			
Код медицинской услуги	Наименование медицинской услуги	Усредненный показатель частоты предоставления	Усредненный показатель кратности применения
V01.027.002	Прием (осмотр, консультация) врача-онколога повторный	0,05	1
V01.038.002	Осмотр (консультация) врачом-радиотерапевтом повторный	1	6

Таблица 9. Услуги медицинских физиков для проведения процедуры протонной лучевой терапии

Код медицинской услуги	Наименование услуги	Усредненный показатель частоты предоставления <1>	Усредненный показатель кратности применения	Время на выполнение одной процедуры
	Разметка пациента на компьютерном томографе	1	1-3	15 мин
	Создание индивидуального плана лечения с использованием коммерческой системы планирования	1	1-3	4-10 ч
	Верификация плана лечения	1	1-3	20 мин
	Контрольные измерения пучка и дозы в соответствии с рекомендациями МАГАТЭ TSR398 перед началом каждого облучения	1	1	60 мин
	Регулярная проверка системы протонной терапии и ее компонентов в соответствии с принятой программой	1	5	6 ч

	«Гарантия качества» лучевой терапии.			
--	---	--	--	--

17. 1.3 Наблюдение и уход за пациентом медицинскими работниками со средним (начальным) профессиональным образованием

Таблица 10. Наблюдение и уход за пациентом медицинскими работниками со средним (начальным) профессиональным образованием

Наблюдение и уход за пациентом медицинскими работниками со средним (начальным) профессиональным образованием			
Код медицинской услуги	Наименование медицинской услуги	Усредненный показатель частоты предоставления	Усредненный показатель кратности применения
A11.12.002	Катетеризация кубитальной и других периферических вен	0,1	1
A14.12.001	Уход за сосудистым катетером	0,1	3
A14.26.002	Введение лекарственных препаратов в конъюнктивную полость	1	30
A15.26.002	Наложение монокулярной и бинокулярной повязки (наклейки, занавески) на глазницу	0,5	30
A23.26.004	Промывание конъюнктивной полости	0,5	30

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

Таблица 12. Лекарственные препараты для медицинского применения

Код	Анатомо-терапевтическо-химическая классификация	Наименование лекарственного препарата*	Усредненный показатель частоты предоставления	Единицы измерения	СДД** *	СКД****
Противорвотные препараты						
A03FA	Стимуляторы моторики желудочно-кишечного тракта		0,5			
		Метоклопрамид		мг в/м	10	20

Код	Анатомо-терапевтическо-химическая классификация	Наименование лекарственного препарата*	Усредненный показатель частоты предоставления	Единицы измерения	СДД** *	СКД****
A04A A	Блокаторы серотониновых 5HT3-рецепторов		0,2			
		Ондансетрон		мг в/в	4	8
Препараты для профилактики коррекции осложнений лучевой терапии со стороны глаз						
S01X A20	Искусственные слезы и другие индифферентные препараты					
		Карбомер	0,3	мг местно	2	10
		Декстран + Гипромеллоза	0,5	мл местно	1,5	15
		Гипромеллоза	0,2	мл местно	1	5
S01X A	Другие препараты, применяемые в офтальмологии					
		Метилэтилпиридинол	0,1	мл местно	0,5	5
Растворители и разбавители, включая ирригационные растворы						
B05C B01	Натрия хлорид		1			
		Натрия хлорид		г в/в, местно	9	9
Антигистаминные препараты						

Код	Анатомо-терапевтическо-химическая классификация	Наименование лекарственного препарата*	Усредненный показатель частоты предоставления	Единицы измерения	СДД** *	СКД****
D04A A	Антигистаминные препараты для наружного применения		0,1			
		Дифенгидрамин		мг	10	10
Глюкокортикостероиды для местного и системного применения						
D07A A	Глюкокортикостероиды с низкой активностью (группа I)		0,05			
		Гидрокортизон		мг местно	2,5	35
D07A C	Глюкокортикостероиды с высокой активностью (группа III)		0,3			
		Бетаметазон		мг местно	4	8
H02A B	Глюкокортикостероиды		0,3			
		Дексаметазон		мг в/в	4	12
Противомикробные препараты для местного применения для профилактики и лечения инфекционных осложнений						
J01M A	Фторхинолоны		0,15			
		Гатифлоксацин		мг местно	0,3	0,9
J01EB	Сульфаниламиды короткого действия		0,4			
		Сульфацетамид		мг	100	1400

Код	Анатомо-терапевтическо-химическая классификация	Наименование лекарственного препарата*	Усредненный показатель частоты предоставления	Единицы измерения	СДД** *	СКД****
S01C A01	Дексаметазон, в комбинации с противомикробными препаратами					
		Дексаметазон+Неомицин+Полимиксин В	0,1	мл местно	0,5	5
D06A X	Другие антибиотики для наружного применения		0,55			
		Гентамицин		мг местно	1,67	23,38
Химиотерапевтические препараты						
L01A A	Аналоги азотистого триптата		0,1			
		Циклофосфамид		мг в/в	420	420
L01DC	Другие противоопухолевые антибиотики		0,02			
		Митомицин		мг в/в	0,14	2
М-холинолитики						
S01FA	Антихолинэргические средства		0,95			
		Тропикамид		мг местно	5	70
Местные анестетики						
S01HA	Местные анестетики		1			

Код	Анатомо-терапевтическо-химическая классификация	Наименование лекарственного препарата*	Усредненный показатель частоты предоставления	Единицы измерения	СДД** *	СКД****
		Оксибупрокаин		мг местно	2	2
		Проксиметакаин		мг местно	2,5	2,5
Диагностические препараты						
S01JA	Красящие средства		0,01			
		Флуоресцеин натрия		мг в/в	500	500

Химиотерапия и иммунотерапия при меланоме глаза: схема терапии подбирается индивидуально, на основе Практических рекомендаций RUSSCO и группы экспертов ESMO-ASCO в зависимости от клинической ситуации (первичная локализации опухоли, предшествующая химиотерапия, наличие противопоказаний, развитие нежелательных побочных реакций, ответ на терапию).

Пембролизумаб - стандартная дозировка препарата составляет для пациентов с меланомой - 2 мг/кг, вводимые в/в, в виде инфузии, в течение 30 мин каждые 3 нед. Курс лечения составляет 4 инфузии.

Дабрафениб - стандартная суточная доза составляет 300 мг, разделенных на 2 приема, капсулы проглатывают и запивают водой. Продолжительность лечения определяется клинической эффективностью.

Ипилимумаб- 3 мг/кг каждые 3 недели (внутривенно после разведения в 100 мл 0.9% NaCl через систему переливания в течение 90 минутной инфузии. Продолжительность лечения определяется клинической эффективностью.

<1> Вероятность предоставления медицинских услуг или назначения лекарственных препаратов для медицинского применения (медицинских изделий), включенных в стандарт медицинской помощи, которая может принимать значения от 0 до 1, где 1 означает, что данное мероприятие проводится 100% пациентов, соответствующих данной модели, а цифры менее 1 - указанному в стандарте медицинской помощи проценту пациентов, имеющих соответствующие медицинские показания.

VII. Оценка эффективности

19. Перечень параметров эффективности.

Локальный контроль - стабилизация, частичная и полная регрессия заболевания на основании показателей МРТ/КТ орбиты глаза согласно критериям RECIST (приложение 5).

Достижение стабилизации, частичного и/или полного ответа на лечение,

выживаемость без признаков прогрессирования согласно критериям RECIST. А также токсичность терапии, возникновение ранних и поздних лучевых реакций, количественные характеристики дозовых распределений по сравнению с терапией гамма-лучами.

Результаты наблюдения и клинический эффект планируется фиксировать в регистре больных через 3 и 6 месяцев с момента окончания курса лечения.

20. Перечень критериев дополнительной ценности.

- a. частота и характер побочных эффектов, определяемых в соответствии со шкалой СТСАЕ, версии 4.0, (Приложение 7),
- b. особенности лучевых повреждений в течение 100 дней после окончания курса лечения с помощью критериев разработанных Американской онкологической группой по радиационной терапии Radiation Therapy Oncology Group - RTOG.

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

При оценке эффективности протонной терапии в комбинации с химиотерапией и иммунотерапией больных с меланомой глаза анализируются показатели локального контроля, возникновение ранних и поздних лучевых реакций, средняя медиана жизни. Методы регистрации: осмотр врачом – офтальмологом, оценка локального статуса, оптическая когерентная томография, ультразвуковое исследование глаза, диафаноскопия, флуоресцентная ангиография, МРТ/КТ орбиты глаза.

Анализ переносимости терапии будет проанализирован сразу после завершения курса терапии по выраженности лучевых реакций. Оценка уменьшения размеров очагов - через 3 месяца после окончания лечения. В дальнейшем планируется проспективное наблюдение за пациентами с контрольными точками в 3 и 6 месяцев с момента окончания курса протонной терапии. В индивидуальной регистрационной карте клинической апробации будут фиксироваться: состояние пациента и лабораторные данные до начала клинической апробации, сведения из истории болезни, амбулаторной карты и карта облучения пациента, а также частота осложнений, рецидивов по каждому пациенту.

VIII. Статистика

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

Сбор данных будет осуществляться путем заполнения индивидуальных

регистрационных карт (ИРК) по каждому пациенту. Ответственный исполнитель заполняет данные о пациентах в соответствии с регламентом заполнения ИРК.

Для анализа будут использоваться в соответствии со стандартными алгоритмами вариационной статистики с помощью пакета программ Statistics 10. Для каждого показателя, измеряемого по количественной шкале, будет рассчитана среднее групповое значение, среднее квадратичное отклонение и стандартная ошибка среднего. Для показателей, измеряемых по номинальной или ранговой шкале, будут определены соответствующие частоты выявления разных градаций каждого показателя в процентах. Связи между показателями будут оценены по величине коэффициентов линейной корреляции. Статистическая достоверность различий между значениями количественных показателей в группе больных будет вычислена с помощью модифицированного t- критерия Стьюдента для независимых выборок, ранговых показателей – по 2 – критерию Фишера. По данным исследования IDNT, стандартное отклонение изменений показателей эффективности по сравнению с исходным уровнем может составлять до 0,25.

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.

Желаемая статистическая мощность анализа при допустимом уровне ошибки I рода $>0,05$ принимается равной 0,9, что даёт возможность делать достоверный вывод о том, что искомый эффект отсутствует (верна H_0). Планируется, что в исследовании примут участие пациенты максимально сходными исходными характеристиками, т.е. выборки будут репрезентативны. Ожидаемый размер эффекта (E_s) =0.8. В виду редкости заболевания (10 случаев на 1000 000 населения) с учетом 20 % пациентов, попадающих под критерии исключения, от числа обратившихся, 10 больных достаточно для предварительной оценки эффективности.

IX. Объем финансовых затрат.

24. Описание применяемого метода расчета объема финансовых затрат.

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

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

□ затраты на оплату труда и начисления на выплаты по оплате труда основного и вспомогательного персонала, принимающего непосредственное участие в оказании медицинской помощи одному пациенту по протоколу клинической апробации;

□ затраты на приобретение материальных запасов, потребляемых в процессе оказания медицинской помощи одному пациенту по протоколу клинической апробации. В составе финансовых затрат на общехозяйственные нужды выделяются следующие группы затрат: а) затраты на коммунальные услуги; б) затраты на содержание объектов недвижимого имущества, закрепленного за Центром на праве оперативного управления или приобретенного Центром за счет средств, выделенных ему из федерального бюджета, а также недвижимого имущества, находящегося у Центра на основании договора аренды или безвозмездного пользования, эксплуатируемого в процессе оказания медицинской помощи одному пациенту по настоящему протоколу клинической апробации; в) затраты на содержание объектов особо ценного движимого имущества, закрепленного за Центром или приобретенного им за счет средств федерального бюджета; г) затраты на приобретение услуг связи; д) затраты на оплату труда и начисления на выплаты по оплате труда работников, которые не принимают непосредственного участия в оказании медицинской помощи по протоколу клинической апробации одному пациенту (административно- управленческого, административно- хозяйственного, вспомогательного и иного персонала, не принимающего непосредственное участие в оказании государственной услуги); е) иные затраты – содержание и техническое обслуживание системы протонной терапии.

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

□ Нормативный – используется для расчета норматива затрат на оплату труда и начислений на выплаты по оплате труда основного и вспомогательного персонала, принимающего непосредственное участие в оказании медицинской помощи по протоколу клинической апробации, а также для расчета норматива затрат на приобретение материальных запасов. При применении этого метода затраты на оказание единицы услуги определяются путем умножения стоимости единицы группы затрат (рабочего времени персонала, расходных материалов) на количество единиц группы затрат, необходимых для оказания единицы услуги.

□ Структурный – используется для расчета нормативов затрат на

общехозяйственные нужды. При применении структурного метода нормативные затраты определяются пропорционально выбранному основанию. В данном случае, затраты распределяются пропорционально затратам на оплату труда и начислениям на выплаты по оплате труда персонала, непосредственно принимающего участие в оказании медицинской помощи по протоколу клинической апробации.

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

№	Наименование медицинской услуги
1.	Прием (осмотр, консультация) врача- невролога первичный
2.	Прием (осмотр, консультация) врача-онколога первичный
3.	Прием (осмотр, консультация) врача-офтальмолога первичный
4.	Осмотр (консультация) врачом-радиотерапевтом первичный
5.	Прием (осмотр, консультация) врача-терапевта первичный
6.	Прием (осмотр, консультация) врача-химиотерапевта первичный
7.	Определение основных групп крови (А, В, 0)
8.	Определение резус-принадлежности
9.	Проведение реакции Вассермана (RW)
10.	Определение антигена к вирусу гепатита В (HBs Ag Hepatitis Bvirus) в крови
11.	Определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусному гепатиту С (Hepatitis Cvirus) в крови
12.	Определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-1(Human immunodeficiency virus HIV 1) в крови
13.	Определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-2 (Human immunodeficiency virus HIV 2) в крови
14.	Общий (клинический) анализ крови развернутый
15.	Анализ крови биохимический общетерапевтический
16.	Анализ мочи общий
17.	Офтальмоскопия
18.	Измерение угла косоглазия
19.	Исследование диплопии
20.	Пупилометрия
21.	Экзофтальмометрия
22.	Биомикроскопия глаза
23.	Офтальмохромоскопия
24.	Рефрактометрия
25.	Офтальмометрия

26.	Ультразвуковое исследование печени
27.	Ультразвуковое исследование глазного яблока
28.	Ультразвуковое исследование глазницы
29.	Ультразвуковая доплерография сосудов орбиты и глазного яблока
30.	Дуплексное сканирование сосудов глаза и орбиты
31.	Регистрация электрокардиограммы
32.	Магнитно-резонансная томография глазницы
33.	Компьютерная томография органов грудной полости
34.	Описание и интерпретация рентгенографических изображений
35.	Описание и интерпретация компьютерных томограмм
36.	Описание и интерпретация магнитно-резонансных томограмм
37.	Прием (осмотр, консультация) врача-онколога повторный
38.	Прием (осмотр, консультация) врача-офтальмолога повторный
39.	Разметка пациента на компьютерном томографе
40.	Создание индивидуального плана лечения с использованием коммерческой системы планирования
41.	Верификация плана лечения
42.	Контрольные измерения пучка и дозы в соответствии с рекомендациями МАГАТЭ TSR398 перед началом каждого облучения
43.	Прием (осмотр, консультация) врача-радиотерапевта повторный
44.	Прием (осмотр, консультация) врача-химиотерапевта повторный
45.	Катетеризация кубитальной и других периферических вен
46.	Уход за сосудистым катетером
47.	Введение лекарственных препаратов в конъюнктивную полость
48.	Наложение монокулярной и бинокулярной повязки (наклейки, занавески) на глазницу
49.	Промывание конъюнктивной полости

Финансовые затраты на оказание медицинской помощи пациентам группы сравнения планируются отдельно и не входят в рамки финансирования апробируемого метода.

Расчет финансовых затрат на оказание медицинской помощи 1 (одному) пациенту по каждому протоколу клинической апробации методов лечения протонной терапией.

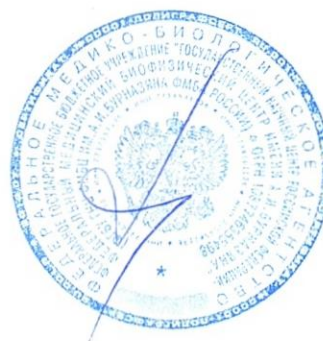
Наименование затрат	Сумма (руб.)
1. Затраты на оплату труда с начислениями на выплаты по оплате труда работников, непосредственно связанных с оказанием медицинской помощи по каждому протоколу клинической	656 090,00

апробации	
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	1 053 000,00
3. Иные затраты, непосредственно связанные с реализацией протокола клинической апробации (содержание и техническое обслуживание системы протонной терапии)	661 600,0
4. Затраты на общехозяйственные нужды (коммунальные услуги, расходы на содержание имущества, связь, транспорт, оплата труда с начислениями на выплаты по оплате труда работников, которые не принимают непосредственного участия в реализации протокола клинической апробации)	1 016 010,00
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	138 100,00
Итого:	3 386 700,00

Предварительный расчет объема финансовых затрат на оказание медицинской помощи в рамках клинической апробации на 2019г.

Год	Количество больных	Сумма
2019	10	33 867 000,00

Генеральный директор
 ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Буруназяна
 ФМБА России



А.С. Самойлов

Шкала Карновского

	Активность	%
Сохранена нормальная ежедневная активность; медицинская помощь не требуется	Практически здоров: жалоб нет; признаков заболевания нет	100
	Сохранена нормальная ежедневная активность; незначительная степень выраженности проявлений заболевания	90
	Нормальная ежедневная активность поддерживается с усилием; умеренная степень выраженности проявлений заболевания	80
Утрата трудоспособности, возможно проживание в домашних условиях; большей частью способен себя обслужить; требуется уход в различном объеме	Способен себя обслужить; не способен поддерживать нормальную ежедневную активность или выполнять активную работу	70
	Большой частью способен себя обслужить, однако в отдельных случаях нуждается в уходе	60
	Частично способен себя обслужить, частично нуждается в уходе, часто требуется медицинская помощь	50
Не способен себя обслужить, требуется госпитальная помощь; возможна быстрая прогрессия заболевания	Не способен себя обслуживать, требуются специальный уход и медицинская помощь	40
	Не способен себя обслуживать, показана госпитализация, хотя непосредственная угроза для жизни отсутствует	30
	Тяжелое заболевание: необходима госпитализация, необходима активная поддерживающая терапия	20
	Терминальный период: быстро прогрессирующий фатальный процесс	10
	Смерть	0

Шкала ECOG (0-4 балла)

баллы	Активность
0	Больной полностью активен, способен выполнять все, как и до заболевания (90-100% по шкале Карновского)
1	Больной неспособен выполнять тяжелую, но может выполнять легкую или сидячую работу (например, легкую домашнюю или канцелярскую работу, 70-80% по шкале Карновского)
2	Больной лечится амбулаторно, способен к самообслуживанию, но не может выполнять работу. Более 50% времени бодрствования проводит активно – в вертикальном положении (50-60% по шкале Карновского)
3	Больной способен лишь к ограниченному самообслуживанию, проводит в кресле или постели более 50% времени бодрствования (30-40% по шкале Карновского)
4	Инвалид, совершенно не способен к самообслуживанию, прикован к креслу или постели (10-20% по шкале Карновского)

Приложение 2

Форма информированного согласия на участие в клинической апробации:

«Протонная терапия меланомы глаза в сочетании с химиотерапией и иммунотерапией».

Подтверждаю следующее:

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

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

Мое имя (или имя моего представителя):

Подписано (мною или моим представителем):

Паспорт серия _____ № _____

Выдан _____
дата выдачи кем выдан

кем выдан

Дата:

Медицинский работник:

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

Мое имя:

Подпись:

Дата:

Информированное согласие на проведение ПЛТ

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

Я

(фамилия, имя, отчество)

пациент(ка)

(указать полное наименование клинического отделения)

даю свое согласие на применение для моего лечения методик с применением протонной терапии в комбинации с химиотерапией и иммунотерапией.

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

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

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

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

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

Пациент
Лечащий врач
Зав. отделением

Дата
Дата
Дата

Приложение 4

Проект индивидуальной регистрационной карты наблюдения пациента в рамках клинической апробации Протонной терапии меланомы глаза в сочетании с химиотерапией и иммунотерапией.

1	Номер стационарной карты	
2	ФИО	
3	Возраст	
4	Анамнестические указания на расстройства офтальмологического статуса (снижение зрения, косоглазие, амблиопия, птоз век)	ДА/НЕТ
5	Осмотр врача офтальмолога	
6	Ранее проведенные инструментальные методы исследования (ОКТ (оптическая когерентная томография)ультразвуковое исследование глаза; диафаноскопия, флуоресцентная ангиография, МРТ/КТ орбиты глаза.	Да/Нет Описание
7	Ранеедиagnostированные опухоли	
8	Ранее проведенная лучевая или брахитерапия глаза и его придаточного аппарата	
9	Ранее перенесенные операции в области глаза	
10	Сопутствующие заболевания	
11	Первоначальный размер очага	
12	Стадия основного заболевания по TNM	
13	Гистологическое заключение	Да/Нет Заключение
14	Рентгеновское или КТ исследования грудной клетки	Да/нет Описание
15	Предлучевая подготовка к ПЛТ	
16	Дата начала ПЛТ	
17	Дата окончания ПЛТ	
18	Доза на целевой объем	
19	Доза на хрусталик	
20	Доза на зрительный нерв	
21	Доза на оптический путь	
22	Технология ПЛТ	
23	Эффект от проведенного лечения	
24	Ранние лучевые реакции (снижение зрения, помутнение роговицы или хрусталика, атрофия зрительного нерва макулярный отек)	
25	Поздние лучевые реакции (глаукома, атрофия зрительного нерва, парез глазодвигательного нерва)	
27	Локальные рецидивы/ Дата прогрессирования заболевания	
28	Общая выживаемость	
29	Безрецидивна я выживаемость	
30	Дата смерти	
31	Причина смерти	

Критерии RECIST

Основу оценки составляет определение размера опухоли с помощью методов лучевой диагностики (рентгенографии, компьютерной томографии, магнитно-резонансной томографии, ультразвукового исследования) и эндоскопических методов.

Опухолевые очаги

В соответствии с критериями RECIST опухолевые очаги подразделяются на два типа:

1. **измеряемые очаги** — очаги, выявляемые и составляющие по наибольшему диаметру:
 - ≥ 10 мм при спиральной КТ при реконструкции срезов толщиной в 5 мм
 - ≥ 20 мм при шаговой КТ с толщиной среза 10 мм
 - ≥ 20 мм при рентгенографии грудной клетки
2. **неизмеряемые очаги** — очаги, выявляемые и составляющие по наибольшему диаметру при шаговом КТ < 20 мм, а при СКТ < 10 мм.
К неизмеряемым очагам относятся: мелкие очаги (< 10 мм), лептоменингеальные метастазы, плеврит, асцит, перикардит, кисты, лимфогенный канцероматоз кожи или легких, костные метастазы, воспалительные изменения молочных желез, очаги с кистозной и некротической трансформацией, увеличение размеров органов (гепатоспленомегалия), перитонеальные импланты.

Алгоритм оценки:

1. В первую очередь измеряемые очаги оцениваются количественно.
2. Следующим шагом нужно выбрать целевые очаги, которые в процессе терапии будут использоваться для контроля. Целевый очаг сохраняется на протяжении всех повторных исследований целевым, если даже размеры очага уменьшатся до пределы погрешности метода исследования.

Выбирайте не наибольший очаг в качестве целевого, а наиболее четкий, оптимальный для измерения.

Целевые и не-целевые очаги:

Целевые очаги:

- измеряемые очаги, максимально до 5 очагов на орган, в сумме до 10 очагов, очаги, отражающие пораженный орган должны соответствовать критериям целевого очага
- выбираются исходя их размеров (с наибольшим диаметром) и пригодности для точного повторного измерения
- очаги в подвижных органах (напр. ЖКТ, яичниках) могут быть неподходящими для оценки
- указываются только аксиальные размеры

Не-целевые очаги:

- могут включать как измеряемые, так и неизмеряемые очаги
- к измеряемым очагам относят все очаги, которые превышают максимально допустимое количество целевых очагов (до 5 очагов на орган, не более 10 очагов на весь организм), попадая таким образом в группу не-целевых очагов
- не-целевые очаги не обязаны быть измеряемыми
- в идеале должны включать все очаги не отнесенные к целевым очагам

Критерии оценки:

- **Частичный ответ (Partial Response - PR)** - Уменьшение суммы диаметров очагов не менее чем на 30%
- **Полный ответ (Complete Response - CR)** - Исчезновение всех очагов. Любой из прежде увеличенных лимфатических узлов должен иметь короткую ось менее 10 мм

- **Прогрессирование заболевания (Progressive Disease - PD)** - Увеличение на 20% и более суммы диаметров основных очагов (> 5 мм); появление одного или нескольких новых очагов; безусловная прогрессия нецелевых очагов
- **Стабилизация заболевания (Stable Disease - SD)** - Все остальное измеряем при RECIST 1.1:

Опухолевые очаги в тканях и органах

- Не менее 10 мм в диаметре
- Литические или смешанные очаги в кости (не менее 10 мм)

Лимфатические узлы

- Измерение только по короткой оси (КО)
 - Не менее 15 мм по КО
 - Если отдельные образования сливаются в конгломерат, сравнивайте его наибольший размер с суммой наибольших размеров исходных образований
 - Если происходит распад исходного образования, измеряйте сумму наибольших диаметров его частей
- Выбор базового исследования для сравнения
- При неизменном тренде сравнение производить с исходной точкой
 - При изменении тренда производить сравнение с надиром

Приложение 6

Этапы работы медицинского физика (с участием лучевого терапевта) при проведении процедуры протонной ЛТ на циклотроне на основе диагностических и клинических данных пациентов и предписаний радиационного онколога.

Код медицинской услуги	Наименование услуги	Усредненный показатель частоты предоставления <1>	Усредненный показатель кратности применения
	Выбор режима работы с пучком: горизонтальный пучок или вертикальный пучок с использованием гантри;	1	1
	Выбор метода доставки пучка к мишени облучения: метод пассивного рассеяния или метод сканирования тонкого луча;	1	1
	Определение числа полей и направлений протонных пучков;	1	1
	Ввод в систему планирования облучения необходимой клинической информации (данные визуализации и контуры мишени и органов риска, предписанные и толерантные дозы, неопределенности укладки пациентов, возможное движение мишени и органов риска, схема фракционирования и др.) и физической информации о пациенте (данные и ограничения на параметры пучка, направления облучения, данные дозиметрии, характеристики стола облучения и устройств иммобилизации, параметры полутени (пенумбры), неопределенности входных диагностических данных, возможные погрешности алгоритма расчета доз и др.);	1	1
	Создание с помощью системы планирования облучения плана облучения, обеспечивающего заданные значения предписанных и толерантных доз при уменьшении по возможности интегральной дозы, включающий:	1	1

	<p>- число пучков и их относительный вес;</p> <ul style="list-style-type: none"> - возможные комбинации пучков в отдельной фракции; - данные по каждому пучку, в том числе предписываемые значения пробега (или максимальной энергии в спектре пучка) и ширина модуляции спектра пучка; - форма апертуры для каждого направления; - форма компенсаторов пробега для каждого направления; - параметры продольного и поперечного расширения области высокой дозы для каждого поля; - воздушный зазор между «нозлом» и пациентом; - положение изоцентра; - углы гантри и стола облучения для каждого поля; - возможное дополнительное фотонное облучение пациента; 		
	Учет движения мишени и критических органов;	1	1
	Учет относительной биологической эффективности (ОБЭ) протонов на разных участках области высокой дозы	1	1
	Если в качестве способа доставки пучка к мишени выбран метод сканирования тонкого луча, то в задачи медицинского физика входит также:	1	1
	<ul style="list-style-type: none"> - определение технологии подведения дозы: однородное сканирование (англ. PBS), однородная доза единичного поля (англ. SFUD) или однородная доза многопольного облучения (MFUD)[8,12,13]; - определение размера «пятна» облучения для отдельного тонкого луча; - определение числа и шага слоев облучения, формы 	1	1

области высокой дозы и параметров тонких лучей для каждого слоя; - определение интенсивности пучка для каждого слоя облучения		
Контрольные измерения пучка и дозы в соответствии с рекомендациями МАГАТЭ TSR398 перед началом каждого облучения;	1	1
Измерение дозы за фракцию и суммарной дозы за весь курс облучения для каждого пациента;	0,25	1
Предварительная верификация сложных планов облучения на фантомах;	1	1
Регулярная проверка дозиметрической аппаратуры в соответствии с принятой программой «Гарантия качества» лучевой терапии.	1	1

Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), 4.0

- Первая степень – мягкая токсичность; нет симптомов или незначительные симптомы; показано только наблюдение, медицинское вмешательство не требуется;
- Вторая степень – средняя токсичность; требуется местное или неинвазивное вмешательство; возможно, ограничения в быту.
- Третья степень – тяжелая или медицински-значимая, но не угрожающая; требуется госпитализация или продление текущей госпитализации; выраженное ограничение функций самообслуживания.
- Четвертая степень – состояние, угрожающее жизни; требуется экстренное медицинское вмешательство.
- Пятая степень – смерть из-за токсичности