

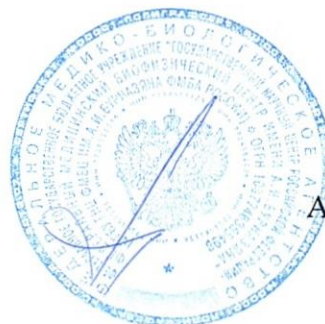
Заявление о рассмотрении протокола клинической апробации

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 для предлагаемого для клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации	Протонная терапия рака предстательной железы в сочетании с лекарственной терапией (системная противоопухолевая терапия).
5	Число пациентов, необходимое для клинической апробации	2019 год — 50 пациентов

Приложение

1. Протокол клинической апробации на 39-и листах
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 публикацию 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 рака предстательной железы в сочетании с лекарственной терапией (системная противоопухолевая терапия)» 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 рака предстательной железы в сочетании с лекарственной терапией (системная противоопухолевая терапия)»
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 в комбинации с лекарственной¹ терапией пациентам с раком предстательной железы с целью повышения эффективности лечения, снижения риска возникновения рецидивов, лучевых реакций и осложнений, увеличения продолжительности жизни.

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 максимально конформное облучение мишени (опухоли), при котором 90÷95% изодозы точно соответствует внешним границам мишени, а интегральная доза на здоровые ткани, органы и структуры всегда примерно вдвое

¹ - согласно рекомендациям Минздрава и на основе Практических рекомендаций RUSSCO и группы экспертов ESMO-ASCO

меньше, чем при реализации современных методик (IMRT) доступных на линейных ускорителях электронов.

Основное отличие протонной терапии от конвенциональной дистанционной фотонной терапии 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).

Протонно-лучевая терапия обладает дополнительным биологическим преимуществом, заключающимся в увеличении относительной биологической эффективности. Применение протонной лучевой терапии в комбинации с лекарственной терапией, будет увеличивать эффективность лечения пациентов по сравнению с изолированным применением каждого из методов.

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

Протонная лучевая терапия в комбинации с лекарственной терапией, расширяет сферу своего использования в практике здравоохранения. Рак предстательной железы в структуре онкологической заболеваемости в России находится на 2-м месте после рака легкого и на 4-м месте в структуре смертности. Одним из ведущих эффективных методов лечения является лучевая терапия. При локализованном раке предстательной железы высокого и промежуточного рисков при отказе от операции и брахитерапии, как правило назначается стереотаксическое облучение для сохранности эректильной функции, функций мочевого пузыря и прямой кишки.

Метод протонной терапии в комбинации с лекарственной терапией, по сравнению с конвенциональной дистанционной фотонной терапией (ДФТ) имеет перед ней ряд преимуществ по клиническим и дозиметрическим причинам. 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 альтернативными видами ионизирующего излучения. При этом доза резко спадает за границами мишени, что позволяет проводить облучение ранее недоступных для лучевой терапии локализаций, в том числе вблизи тканей и органов высокочувствительных к воздействию ионизирующего излучения.

Используемый в апробации метод протонной терапии в комбинации с лекарственной терапией, будет использован у больных раком предстательной железы.

Внедрение новой методики будет способствовать улучшению ближайших и отдаленных результатов лечения, снижению экономических затрат на реабилитацию пациентов.

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 может привести к улучшению клинических исходов с меньшим количеством осложнений.

Потенциальные преимущества протонной терапии перед лучевой терапией с применением фотонов, электронов и гамма-излучения (Хмелевский Е.В., 2013):

- Подведение более высокой дозы в целевой объем лечения;
- Обеспечение высокой конформности излучения на большой объем, снижение вероятности лучевых реакций со стороны критических органов (прямая кишка, мочевого пузыря, кишечник);
- Безопасное и эффективное лечение рецидивов рака, так как это дает дозиметрические преимущества в контексте интегральной дозы и уменьшении доз на критические структуры, располагающиеся близко к мишени; возможность проведения лучевой терапии у пациентов с рецидивами рака, ранее получавших лучевую терапию
- Более короткий курс лечения; в условиях многокабинного ускорительного комплекса существенное увеличение пропускной способности отделения.
- Снижение частоты повреждений нижних мочевыводящих путей или прямой кишки (≥ 3 ст.), обычно наблюдающихся после хирургических манипуляций на органах малого таза либо в пред- либо в постлучевом периоде.
- Эффективность в лечении ряда неоперабельных опухолей.

Клиническая апробация будет проведена с соблюдением этических принципов, на основе добровольного согласия пациентов и действующих нормативных требований.

При соблюдении толерантных доз, подводимых к окружающим здоровым органам и тканям, риск развития значительных побочных эффектов не превышает, а в ряде случаев существенно ниже основных осложнений от альтернативных методов лучевой терапии.

Результаты оценки уровня токсичности с использованием шкалы СТCAE v 4.0. у пациентов, лечившихся от рака простаты протонной лучевой терапией (PBT), при медиане

наблюдения 1,7 года описаны группой американских ученых (Lee H.J. Jr, 2018). Авторы отмечают, что степень токсичности 3 или выше была редкой для локализованного рака предстательной железы, а 4 или 5 степени токсичности не наблюдалось ни в одном случае. Токсичность кишечника в основном проявлялась в виде преходящего ректального кровотечения и была связана с применением антикоагулянтов ($p = 0,002$).

7.. Краткое описание и частота известных и потенциальных рисков применения метода для пациентов не имеются.

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. Goddard LC1, Brodin NP1,2, Bodner WR1, Garg MK1, Tomé WA1,2.

Comparing photon and proton-based hypofractionated SBRT for prostate cancer accounting for robustness and realistic treatment deliverability. Br J Radiol. 2018 May;91(1085):20180010.

2. Bryant C1, Mendenhall NP, Henderson RH, Nichols RC, Mendenhall WM, Morris CG, Williams C, Su Z, Li Z, Hoppe BS. Does Race Influence Health-related Quality of Life and Toxicity Following Proton Therapy for Prostate Cancer? Am J Clin Oncol. 2016 Jun;39(3):261-5.

3. Matta R1, Chapple CR2, Fisch M3, Heidenreich A4, Herschorn S5, Kodama RT5, Koontz BF6, Murphy DG7, Nguyen PL8, Nam RK9. Pelvic Complications After Prostate Cancer Radiation Therapy and Their Management: An International Collaborative Narrative Review Eur Urol. 2019 Mar;75(3):464-476.

4. Хмелевский Е.В.. ДИНАМИКА ПОСТЛУЧЕВЫХ ПОВРЕЖДЕНИЙ ГИПОФРАКЦИОННОЙ ПРОТОННО-ФОТОННОЙ И ТРАДИЦИОННОЙ ФОТОННОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА ПРОСТАТЫ. Радиационная онкология и ядерная медицина, № 1, 2012 стр 9-15

5. Хмелевский Е.В. ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ РАКА ПРОСТАТЫ: ФОТОНЫ, ПРОТОНЫ ИЛИ ТЯЖЕЛЫЕ ИОНЫ? Радиационная онкология и ядерная медицина, № 1, 2013. Стр 28-33

6. Рыжикова О.А. Протонная и адронная терапии в лечении онкологических заболеваний. Радиохимиры, том 3 № 3, 2011 стр 89-92

7. Lee HJ Jr, Macomber MW, Spraker MB, Bowen SR, Hippe DS, Fung A, Russell KJ, Laramore GE, Rengan R, Liao J, Apisarnthanarax S, Zeng J. Early toxicity and patient reported quality-of-life in patients receiving proton therapy for localized prostate cancer: a single institutional review of prospectively recorded outcomes, Radiat Oncol. 2018 Sep 17;13(1):179.

8. Shiota M, Nakamura M, Yokomizo A, Tomoda T, Sakamoto N, Seki N, Hasegawa S, Yunoki T, Harano M, Kuroiwa K, Eto M. Efficacy and safety of 4-weekly cabazitaxel for castration-resistant prostate cancer: a multi-institutional study. Cancer Chemother Pharmacol. 2019 May 21.

9. Azuma K1, Kawakami K, Yuasa T, Sugisaki T, Hashimoto K, Aoyama T, Suzuki K, Yonese J, Hama T. Safety Profile of the Combination of Prophylactic Pegfilgrastim and Cabazitaxel for Japanese Patients with Castration Resistant Prostate Cancer Gan To Kagaku Ryoho. 2018 Dec; 45(12):1737-1742.

9. Иные сведения, связанные с разработкой метода: отсутствуют.

III. Цели и задачи клинической апробации

9. Детальное описание целей и задач клинической апробации.

Цель: определить клинико-экономическую эффективность протонной терапии в комбинации с лекарственной терапией при лечении больных раком предстательной железы по сравнению с конвенциональной дистанционной фотонной терапии в сочетании с лекарственной.

Задачи:

- Оценить клиническую эффективность, частоту и характер побочных эффектов, определяемых в соответствии со шкалой СТСАЕ, 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 лекарственной и конвенциональной дистанционной фотонной терапии в комбинации с лекарственной терапией при лечении больных с раком предстательной железы.
- Описать особенности лучевых повреждений с помощью критериев разработанных Американской онкологической группой по радиационной терапии Radiation Therapy Oncology Group - RTOG при использовании протонной терапии в комбинации с лекарственной у больных с раком предстательной железы.
- Изучить методом компьютерного моделирования зависимости биологической эффективности пучков протонов клинических энергий от параметров облучения.

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 в комбинации с лекарственной терапией.

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:

1. Основные показатели жизнедеятельности организма (вес, рост, температура тела, частота сердечных сокращений, частоты дыхания, артериальное давление), физикальное обследование с оценкой параметров внутренних органов (грудной и брюшной полостей), оценка поражения органа зрения, слуха, центральной нервной системы.
2. Оценка лабораторных и инструментальных показателей: уровень ПСА, показатели локального контроля (МРТ малого таза, ПЭТ/КТ).
3. Оценка эффективности лечения: средняя медиана жизни, длительность выживаемости без прогрессии, стабилизация или прогрессирование, частичная и/или полная регрессия заболевания на основании показателей МРТ брюшной полости и/или КТ брюшной полости и органов малого таза с внутривенным контрастированием (согласно критериям RECIST).
4. Оценка возникновения ранних лучевых реакций и поздних повреждений, количественные характеристики дозовых распределений протонной терапии (интегральные дозы, гистограммы доза-объем, гамма-индекс, индекс конформность-градиент, радиобиологические функции ВКО и ВОНТ и др.)

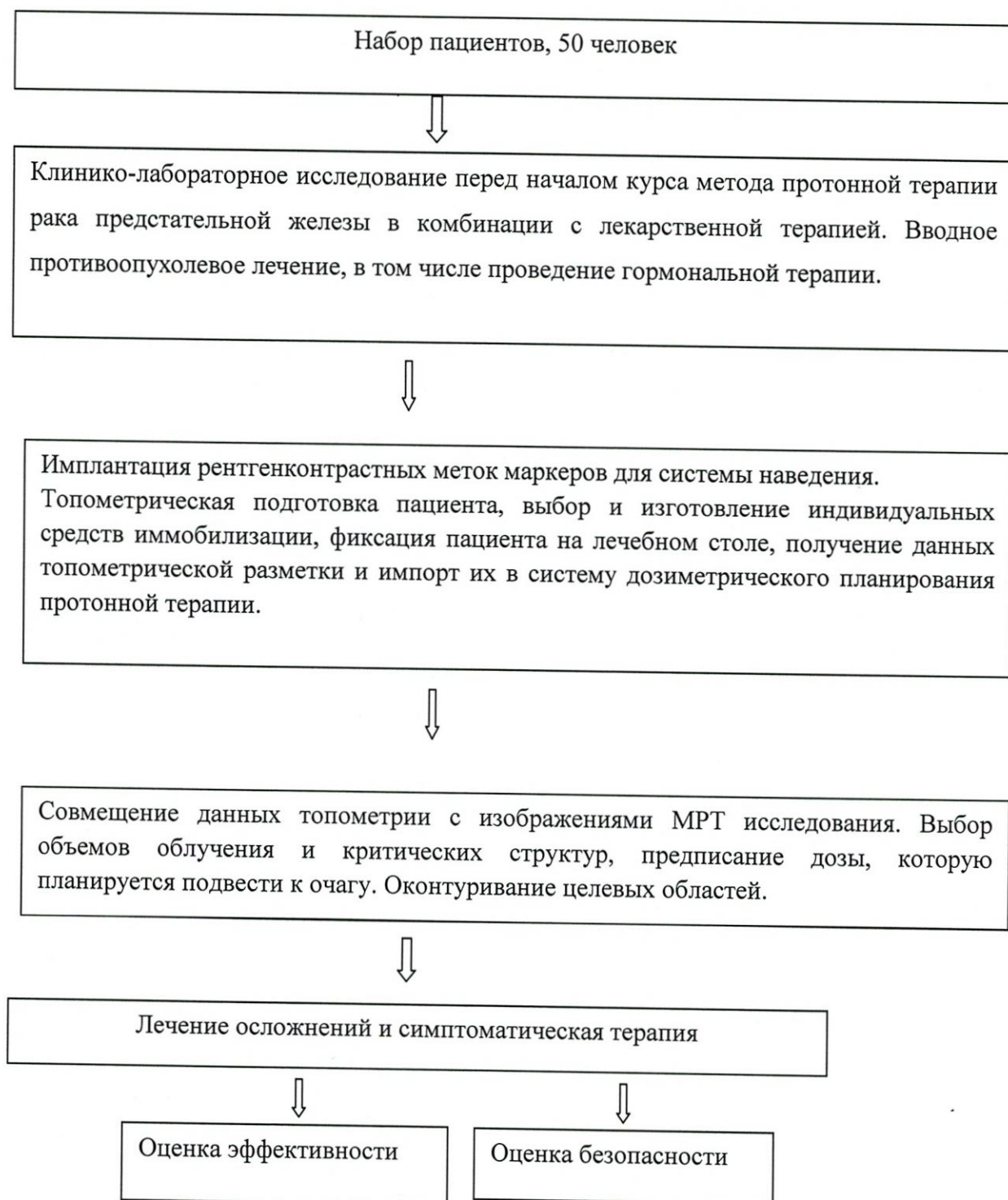
12.2 Описание дизайна клинической апробации с графической схемой.

Перед началом планируемого лечения результаты предварительного диагностического обследования больного с раком предстательной железы анализируются на консилиуме с участием врачей-онкологов, химиотерапевта, радиотерапевта и медицинских физиков. Консилиум принимает решение о целесообразности применения протонной терапии в сочетании с лекарственной, в том числе с таргетной терапией.

Выполняется топометрическая компьютерная томография, МРТ, затем радиотерапевт с участием медицинского физика производит выбор объемов облучения и критических зон (органов), их оконтуривание с использованием методики совмещения изображений данных топометрической разметки и МРТ исследований органов малого таза с внутривенным контрастированием или ПЭТ-КТ, определяет предписываемые и толерантные дозы, режим фракционирования, количество полей и направления пучков протонов. Медицинский физик с участием лучевого терапевта выбирает метод доставки пучка протонов, с помощью системы планирования определяет основные физические параметры плана облучения и проводит расчет 3-мерного распределения дозы. Выполняется курс протонной терапии в комбинации с лекарственной терапией. Срок

наблюдения больного в течение 2019 года. Планируемое количество пациентов – 50 человек.

Графическая схема этапов клинической апробации метода лечения.



12.3 Описание метода, инструкции по его проведению.

12.3.1 Перед началом лечения в интересующий объем имплантируются рентгенконтрастные метки (маркеры) для системы наведения и для точного позиционирования пациента под визуальным контролем перед началом лечения и для

коррекции положения пациента, вызванного подвижностью мишени, непосредственно во время процедуры лечения.

На первом этапе проводится вводное противоопухолевое лечение, топометрическая подготовка пациента, выбор и изготовление индивидуальных средств иммобилизации (подголовники, подколенники, термопластические маски, вакуумные матрасы, болюсы и др.), фиксация пациента на лечебном столе, получение данных топометрической разметки и импорт их в систему дозиметрического планирования протонной терапии.

12.3.2 Данные топометрической разметки импортируются в систему трехмерного дозиметрического планирования протонной терапии. Для более точного определения границ облучения простаты, семенных пузырьков, мочевого пузыря, прямой кишки и других окружающих структур данные топометрии совмещаются с изображениями МРТ исследования малого таза и/или данными ПЭТ КТ.

Далее осуществляется выбор объемов облучения и критических структур, предписывается доза, которую планируется подвести к очагу.

Таблица 1

Режим	Необходимость	Допуск	Область сканирования	Дополнительные условия
КТ	Всегда	3мм	от уровня L2 до середины бедра	полная иммобилизация пациента в вакуумном матрасе с ректальным баллоном с рентгенконтрастными маркерами
МРТ	всегда			С ректальным баллоном
Совмещение	всегда			

Оконтуривание

Оконтуривание целевых областей осуществляется врачом-радиотерапевтом согласно следующим заданным значениям.

Таблица 2

Оконтурирование мишени с промежуточным риском рака предстательной железы			
Целевые	GTV	CTV	PTV
Первичные	GTV = простата	CTV1 = GTV1	PTV1 = CTV1 + 4мм (дорсально 3мм)
Лимфатический коллектор	GTV2 = поражение	CTV2 = GTV2	PTV2 = CTV2 Без допуска

Таблица 3

Оконтурирование мишени с высоким риском рака предстательной железы			
Целевые	GTV	CTV	PTV
Первичные	GTV = простата + семенные пузырьки	CTV1 = GTV1	PTV1 = CTV1 + 4мм (дорсально 3мм)
Лимфатический коллектор	GTV2 = наружные + общие до S1-L5	CTV2 = GTV2	PTV2 = CTV2 Без допуска

*GTV – объем, который включает в себя визуализируемую опухоль (gross tumor volume).

*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.

*Лимфатический коллектор включает в себя следующие группы лимфатических узлов: а) общие подвздошные; б) внутренние подвздошные; в) наружные подвздошные; г) запирательные; д) пресакральные;

Предписание

Таблица 4

Рак простаты промежуточного и высокого риска				
Целевая область	Разовая доза Гр	Количество фракций	Общая доза в целевой области Гр	Фракций за неделю
Первичные	1,8-2	41-43	78-82	5

*ОБ Э – 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 5²

Орган	Дозовое ограничение на объем	Максимальная доза
Прямая кишка	V50 < 50%	
	V60 < 35%	
	V65 < 25%	
	V70 < 20%	
	V75 < 15%	
Мочевой пузырь		< 65
	V65 < 50%	
	V70 < 35%	
	V75 < 25%	
	V80 < 15%	

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

12.3.3 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 лучевого терапевта:

- Выбор режима работы с 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, 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, возможные погрешности алгоритма расчета доз и др.);
- Создание с помощью системы планирования облучения плана облучения, обеспечивающего заданные значения предписанных и толерантных доз при уменьшении, по возможности, интегральной дозы включающего в себя:
 - 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 актуальных возможностей системы протонной терапии на момент исследования, а также непрерывное обучение специалистов и своевременное обновление системы и ее отдельных компонентов.

12.4. Ожидаемая продолжительность участия пациентов в клинической апробации,

описание последовательности и продолжительности всех периодов клинической апробации, включая период последующего наблюдения

Планируемое количество пациентов – 50 человек. Анализ переносимости терапии будет проанализирован сразу после завершения курса терапии, локальный контроль и токсичность – через 3 и 6 месяцев с момента окончания курса протонной терапии. Оценка выживаемости без прогрессирования - через год 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

В индивидуальной регистрационной картой (ИРК) клинической апробации будут регистрироваться основные показатели жизнедеятельности организма (вес, рост, температура тела, частота сердечных сокращений, частоты дыхания, артериальное давление), данные физикального обследования с оценкой параметров внутренних органов, критерии функционирования органа зрения, слуха, центральной нервной системы. Кроме того, планируется фиксация лабораторных и инструментальных показателей: уровень ПСА, показатели локального контроля (МРТ малого таза, ПЭТ/КТ), случаи возникновения ранних лучевых реакций и поздних повреждений, количественные характеристики дозовых распределений протонной терапии.

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

13. Критерии включения пациентов:

1) Мужчины старше 18 лет больные раком предстательной железы следующих стадий:

- T1-2 N0 M0; группы риска средний, высокий
- T1-3 N+ M0
- pT2-3 N0 M0 после R1/R2 – резекции
- T3/T4 местнораспространенные опухоли
- T4 инфильтрация в соседние органы (прямая кишка, сфинктер, мышцы и / или фиксации к стенке таза)

2) Пациенты с морфологически подтвержденным раком предстательной железы.

3) Первичный кастрационно-резистентный рак предстательной железы на фоне кастрационной терапии (У больных, не получавших ранее комбинированную гормонотерапию (андрогенная депривация + абиратерон) или химиогормонотерапию (андрогенная депривация + доцетаксел) по поводу гормоночувствительного РПЖ. Терапия кабазитакселом (производное таксанов)

- 4) Пациенты после прогрессирования на химиотерапии доцетакселом.
- 5) Ожидаемая продолжительность жизни не менее 1 года
- 6) Общее состояние по шкале Карновского 70 и более баллов (Приложение 1)
- 7) Информированное согласие пациента на проведение курса протонной терапии в сочетании с лекарственной терапией.

14. Критерии не включения пациентов:

1. Возраст младше 18 лет.
2. Лица, страдающие психическими расстройствами, острое инфекционное заболевание
3. Наличие отдаленных метастазов в паренхиматозные органы (короткая ожидаемая продолжительность жизни).
4. Наличие цистостомы, объем остаточной мочи более 50 мл.
5. Сопутствующая патология в стадии декомпенсации.
6. Наличие хронических воспалительных заболеваний малого таза. Кахексия
7. Невозможность соблюдения требований к соответствию доз, подводимым к критическим органам и объемам, толерантным значениям.

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 лекарственной терапией;
- Диагностирование сопутствующего заболевания, которое не позволяет продолжать принимать участие в клинической апробации или требует такого изменения предполагаемого метода протонной терапии в комбинации с лекарственной терапией, которое не допускается в клинической апробации;
- 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 – плановая, специализированная медицинская помощь по профилю «Онкология». Условия оказания – дневной стационар.

17. Перечень медицинских услуг (медицинских вмешательств)

Медицинские осмотры (предварительные, периодические), лабораторные и инструментальные методы исследования в рамках клинической апробации.

В рамках клинической апробации применены медицинские услуги в соответствии с приказом "Утвержден Приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 9 ноября 2012 г. N 783н.

1. 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
В01.027.001	Прием (осмотр, консультация) врача-онколога первичный	0,5	1
В01.038.003	Осмотр (консультация) врачом-радиотерапевтом первичный	1	1
Лабораторные Методы исследования			
Код медицинской услуги	Наименование Медицинской услуги	Усредненный показатель Частоты предоставления	Усредненный показатель кратности применения
А09.05.130	Исследование уровня простатспецифического антигена в крови	1	1
В03.005.006	Коагулограмма (ориентировочное исследование системы гемостаза)	1	1
В03.016.002	Общий (клинический) анализ крови	1	1
В03.016.004	Анализ крови биохимический общетерапевтический	1	1
В03.016.006	Анализ мочи общий	1	1
Инструментальные			

Методы исследования			
Код медицинской услуги	Наименование медицинской услуги	Усредненный показатель частоты предоставления	Усредненный показатель кратности применения
A04.21.001.001	Ультразвуковое исследование предстательной железы трансректальное	0,05	1
A05.30.004	Магнитно-резонансная томография органов малого таза	1	1
A06.30.005.001	Компьютерная томография органов брюшной полости и забрюшинного пространства	0,5	1
A06.30.005.002	Компьютерная томография органов брюшной полости и забрюшинного пространства с внутривенным болюсным контрастированием	1	1

1. Медицинские услуги для лечения заболевания, состояния и контроля эффекта лечения

Код медицинской услуги	Наименование медицинской услуги	Усредненный показатель частоты предоставления	Усредненный показатель кратности применения
В01.038.005	Прием (осмотр, консультация) врача-радиотерапевта повторный	1	8
В01.047.002	Прием (осмотр, консультация) врача-терапевта повторный	0,2	2
Лабораторные методы исследования			

Код медицинской услуги	Наименование медицинской услуги	Усредненный показатель частоты предоставления	Усредненный показатель кратности применения
V03.005.006	Коагулограмма (ориентировочное исследование системы гемостаза)	1	6
V03.016.002	Общий (клинический) анализ крови	1	6
V03.016.004	Анализ крови биохимический общетерапевтический	1	6
V03.016.006	Анализ мочи общий	1	6
Инструментальные методы исследования			
Код медицинской услуги	Наименование медицинской услуги	Усредненный показатель частоты предоставления	Усредненный показатель кратности применения
A05.10.006	Регистрация электрокардиограммы	1	1
A05.30.004	Магнитно-резонансная томография органов малого таза	0,05	1
A05.30.009	Топометрия, магнитно-резонансно-томографическая	0,01	1
A06.30.005.001	Компьютерная томография органов брюшной полости и забрюшинного пространства	0,01	1
A06.30.005.004	Спиральная компьютерная томография органов брюшной полости с внутривенным болюсным контрастированием, мультипланарной и трехмерной реконструкцией	0,01	1
V03.052.001	Комплексное ультразвуковое исследование	0,2	1

	внутренних органов		
--	-----------------------	--	--

3. Услуги медицинских физиков для проведения процедуры протонной лучевой терапии

Код медицинск ой услуги	Наименование услуги	Усредненный показатель частоты предоставлен ия <1>	Усредненный показатель кратности применения	Время на выполнение одной процедуры
	Разметка пациента на компьютерном томографе	1	1-3	30 минут
	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 «Гарантия качества» лучевой терапии.	1	5	6

<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.

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; наименование медицинских изделий, в том числе имплантируемых в организм человека, и иное.

Код	Анатомо-терапевти-чески-химическая классификация	Наименование лекарственного препарата<*>	Усредненный показатель частоты предоставления	Единицы измерения	ССД <***>	СКД <***>
Препараты для купирования болевого синдрома						
A03A D	Папаверин и его производные		0,15			
		Дротаверин		мг в/м	80	800
		Папаверин		мг в/м	120	1200
M01 AB	Производные уксусной кислоты и родственные соединения		0,15			
		Диклофенак		мг в/м	100	500
		Кеторолак		мг в/м	30	120
Профилактика и терапия инфекционных осложнений основного заболевания						
J01C A	Пенициллины широкого спектра действия		0,15			
		Ампициллин		мг внутри	4000	40000
J01D D	Цефалоспорины 3-го поколения		0,01			
		Цефоперазон + [Сульбактам]		г в/в	2	10
		Цефтриаксон		г в/в	2	20
J01M	Фторхинолоны					

A						
		Левифлоксацин		мг в/в	500	3500
		Ципрофлоксацин		мг внутри	1000	7000
Противоопухолевые гормональные средства						
L02A E	Аналоги гонадотро- пинрилизинг гормона		0,65			
		Бусерелин		мг в/м	3,75	3,75
		Лейпрорелин		мг п/к	7,5	7,5
		Трипторелин		мг п/к	3,75	3,75
L02B B	Антиандрогены		0,2			
		Бикалутамид		мг внутри	50	2450
		Флутамид		мг внутри	50	2450
Противорвотные препараты						
A03F A	Стимуляторы моторики желудочно- кишечного тракта		0,1			
		Метоклопрамид		мг в/в	30	450
A04A A	Блокаторы серотониновых 5HT3- рецепторов		1			
		Ондансетрон		мг в/в	16	160
Диагностические препараты						
V08A B	Водорастворимые нефротропные низкоосмолярные рентгеноконтрастн ые средства		0,51			
		Йогексол		мг в/в	300	300
		Йопромид		мг	300	300

				в/в		
		Йопромид		мг в/в	370	370
V08C A	Парамагнитные контрастные средства		0,16			
		Гадолиамид		ммоль в\в	7,5	7,5
		Гадопентетовая кислота		мг в/в	9380,2	9380,2
Глюкокортикостероиды						
H02A B06	Глюкокортикостероиды					
		Преднизолон	0,1	мг внутри	10	100
		Дексаметазон	0,01	мг в/в	4	8

Лекарственная терапия рака предстательной железы. 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).

1. Гозерелин 3,6 мг подкожно 1 раз в 28 дней или 10,8 мг подкожно 1 раз в 84 дня в течение 6-12 месяцев.

2. Абиратерон 1000 мг в сутки внутрь постоянно длительно в течение 6-12 месяцев (в комбинации с преднизолоном 10 мг в сутки внутрь постоянно длительно)

3. Доцетаксел 75 мг/м² внутривенно внутривенно после разведения в 100 мл 0.9% NaCl; через систему переливания 1 раз в 3 недели (с премедикацией дексаметазоном 16 мг в сутки, Преднизолон 5 мг 2 раза в сутки). Длительность курса терапии назначает лечащий врач, отталкиваясь от индивидуальных особенностей пациента

4. Кабазитаксел. Перед введением препарата Кабазитаксел проводится премедикация следующими вводимыми в/в лекарственным средством: а) антигистаминные средства (дексхлорфенирамин — 5 мг или дифенгидрамин — 25 мг, или аналогичный препарат в эквивалентных дозах);- ГКС (дексаметазон — 8 мг или эквивалентные дозы другого ГКС); б) блокаторы H₂-гистаминовых рецепторов (ранитидин или аналогичный препарат в эквивалентных дозах). Рекомендуется профилактическое применение противорвотных средств внутрь или (при необходимости) в/в. Режим дозирования. Рекомендованная доза препарата Кабазитаксел составляет 25 мг/м², которая вводится путем одночасовой в/в инфузии каждые 3 недели в комбинации с приемом внутрь преднизолона 10 мг ежедневно в течение всего периода лечения препаратом Кабазитаксел. Если у пациента продолжают возникать какие-либо из указанных выше реакций при введении препарата в дозе 20

мг/м², лечение препаратом Кабазитаксел следует прекратить.

VII. Оценка эффективности

Локальный контроль - стабилизация, частичная и полная регрессия заболевания на основании показателей МРТ брюшной полости, КТ брюшной полости и органов малого таза с внутривенным контрастированием согласно критериям RECIST (Приложение 6). А также токсичность терапии, возникновение ранних и поздних лучевых реакций, количественные характеристики дозовых распределений, позволяющие проводить сравнение с конвенциональной дистанционной фотонной терапии.

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

19. Перечень параметров эффективности.

Достижение стабилизации, частичного и/или полного ответа на лечение согласно критериям RECIST (Приложение 6), выживаемость без признаков прогрессирования. Результаты наблюдения и клинический эффект планируется фиксировать в регистре больных через 3 и 6 месяцев после окончания курса лечения.

20. Перечень критериев дополнительной эффективности.

- a. частота и характер побочных эффектов, определяемых в соответствии со шкалой СТСАЕ, версии 4.0,
- 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.

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

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

Анализ переносимости терапии будет проведен 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 лечения. Методы регистрации: МРТ малого таза с внутривенным контрастированием, ПСА (общее и свободное). 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. Доказательность эффективности протонной терапии возможна при анализе группы не менее 69 пациентов. С учетом 20 % пациентов, попадающих под критерии исключения, от числа обратившихся, 50 больных достаточно для оценки эффективности. Планируемое количество пациентов обосновано потребностями статистического анализа и составит 50 человек.

IX. Объем финансовых затрат.

24. Описание применяемого метода расчета объема финансовых затрат.

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

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

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

25.1 Перечень медицинских услуг (медицинских вмешательств) в рамках клинической апробации метода « Протонная терапии рака предстательной железы в комбинации с лекарственной, в том числе с таргетной терапией».

№	Наименование Медицинской услуги
1.	Прием (осмотр, консультация) врача-онколога первичный
2.	Прием (осмотр, консультация) врача-химиотерапевта первичный
3.	Прием (осмотр, консультация) врача-радиотерапевта первичный
4.	Измерение артериального давления на периферических артериях
5.	Измерение базальной температуры, массы тела
6.	Регистрация, расшифровка, описание и интерпретация электрокардиограммы
7.	Компьютерная томография органов брюшной полости и забрюшинного пространства
8.	Спиральная компьютерная томография органов брюшной полости с внутривенным болюсным контрастированием, мультипланарной и трехмерной реконструкцией
9.	Комплексное ультразвуковое исследование внутренних органов
10.	Ультравист МНН - Йопромид. Раствор для инъекций 370 мг йода/мл, 50 мл. 1 флакон

11.	ПЭТ – КТ
12.	Определение основных групп крови (А, В, 0), резус-принадлежности
13.	Проба на совместимость перед переливанием крови
14.	Анализ мочи общий. Общий (клинический) анализ крови развернутый
15.	Коагулограмма (ориентировочное исследование системы гемостаза)
16.	Исследование уровня мочевины, общего билирубина в крови
17.	Исследование уровня глюкозы в крови с помощью анализатора
18.	Исследование уровня общего белка, креатинина в крови
19.	Исследование уровня калия, натрия, амилазы, мочевины в крови
20.	Исследование уровня аспартат-трансаминазы, аланин-трансаминазы в крови
21.	Исследование уровня общего, свободного и связанного билирубина в крови
22.	Исследование уровня щелочной фосфатазы и альбумина в крови
23.	Эзофагогастродуоденоскопия
24.	Оценка врачом-радиологом ранних лучевых реакций и поздних лучевых осложнений

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

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

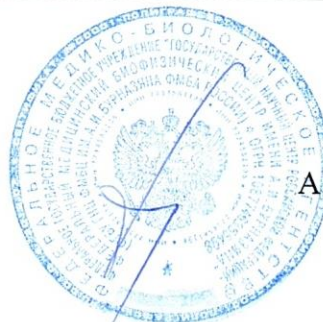
Наименование затрат	Сумма (руб.)
1. Затраты на оплату труда с начислениями на выплаты по оплате труда работников, непосредственно связанных с оказанием медицинской помощи по каждому протоколу клинической апробации	644 946,00
2. Затраты на приобретение материальных запасов (лекарственных препаратов, медицинского 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	1 077 500,00
3. Иные затраты, непосредственно связанные с реализацией протокола клинической апробации (содержание и техническое обслуживание системы протонной терапии)	661 600,00
4. Затраты на общехозяйственные нужды (коммунальные услуги, расходы	1 021 734, 00

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)	
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:	3 405 780,00

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

Год	Количество больных	Сумма
2019	50	170 289 000, 00

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

Форма информированного согласия на участие в клинической апробации:
«Протонная терапия рака предстательной железы в сочетании с лекарственной, в том числе с таргетной терапией».

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:

Приложение 3

Информированное согласие на проведение протонной терапии рака предстательной железы в сочетании с лекарственной, в том числе с таргетной терапией.

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 сочетании с таргетной терапией

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 больного раком предстательной железы в рамках клинической апробации протонной терапии в сочетании с лекарственной, в том числе с таргетной терапией

1.	Номер стационарной карты	
2.	ФИО	
3.	Возраст	
4.	Индекс массы тела	
5.	Анамнестические указания на расстройства мочеиспускания любого генеза	
6.	Ранее проведенные трансуретральная или открытая аденомэктомия или другие операции в области предстательной железы	
7.	Применение препаратов для лечения обструктивных симптомов (альфа-адреноблокаторов, ингибиторов 5-альфа редуктазы)	
8.	Анамнестические указания на наличие стриктуры уретры или проведенное ее лечение	
9.	Эректильная функция (данные международного индекса эректильной функции (МИЭФ))	
10.	Ранее диагностированные опухоли	
11.	Ранее проведенная лучевая терапия тазовых органов	
12.	Ранее перенесенные операции в области таза или переломы тазовых костей со смещением	
13.	Воспалительные заболевания терминального отдела толстой кишки	
14.	Наличие аденокарциномы	
15.	Наличие периневральной и/или перивазальной инвазии	
16.	Расстройство мочеиспускания	
17.	Объем ПЖ по данным ТРУЗИ	см ³
18.	Объем ПЖ по данным МРТ	см ³
19.	Пальцевое ректальное исследование	
20.	Уровень ПСА до лечения	Нг/мл
21.	Индекс по шкале Глисона	Баллы

22.	Урофлоуметрия	
23.	Оценка объема остаточной мочи	мл
24.	Риск рецидивирования по шкале D'Amico	Низкий Промежуточный Высокий
25.	Стадия по TNM	<input type="checkbox"/> I <input type="checkbox"/> II <input type="checkbox"/> III <input type="checkbox"/> IV
26.	Поражение регионарных лимфоузлов	Да/Нет
27.	Биопсия опухоли	Дата
28.	Размер первичной опухоли по ТРУЗИ	См ³ , описание, дата
29.	Размер первичной опухоли по КТ или МРТ	См ³ , описание, дата
30.	Уретрография/уретроскопия	
31.	Диагностическая лимфаденоэктомия	
32.	Рентгеновское исследование грудной клетки или КТ органов грудной области	описание, дата
33.	Сцинтиграфия скелета, описание, дата, по показаниям	Описание, дата
34.	Позитронно-эмиссионная томография	Да/Нет
35.	Гормонотерапия, препарат, доза	
36.	Брахитерапия и/или ДЛТ	Дата, доза (Гр)
37.	ПЛТ	
38.	Предлучевая подготовка к ПЛТ	Описание, дата
39.	Дата начала ПЛТ	Дата
40.	Дата окончания ПЛТ	
41.	Доза на целевой объем	Гр
42.	Доза на прямую кишку	Гр
43.	Доза на мочевой пузырь	Гр
44.	Доза на головку тазобедренного сустава	Гр
45.	Технология ПЛТ	1. IMPT 2. PBS 3. Double scattering

46.	Эффект от проведенного лечения	Полный эффект Частичный эффект Стабилизация Прогрессирование
47.	Лучевой ректит, степень (0-3)	
48.	Уретрит, степень (0-3)	
49.	Нарушение эрекции, степень (0-3)	
50.	Нарушение эрекции, степень (0-3)	
51.	Уровень ПСА после лечения	Нг/мл
52.	лучевые повреждения прямой кишки (степень) (0-3), дата	
53.	лучевые повреждения мочевого пузыря (степень) (0-3), дата	
54.	Локальные рецидивы/ Дата	
55.	Регионарные рецидивы, дата	
56.	Биохимический рецидив, дата	
57.	Отдаленные метастазы, дата	
58.	Общая выживаемость	
59.	Безрецидивная выживаемость	
60.	Дата прогрессирования заболевания	
61.	Дата смерти	
62.	Причина смерти	

Приложение 5

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 медицинс -кой услуги	Наименование услуги	усредненный показатель частоты предоставления	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 фракционирование 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: - 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	1	1

<p>пучка;</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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 области высокой дозы и параметров тонких лучей для каждого слоя; - определение интенсивности пучка для каждого слоя облучения 	1	1
Контрольные измерения пучка и дозы в соответствии с рекомендациями МАГАТЭ TSR398[20] 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

I. 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

II. Шкала оценки острых лучевых повреждений (RTOG)

Шкала оценки острых лучевых повреждений (RTOG)* Степень	Проявление
<i>Степень 1</i>	Частота мочеиспусканий или никтурия в два раза чаще, чем до проведения лечения (лучевой терапии), появление дизурии, императива, не требующих медикаментозной терапии.
<i>Степень 2</i>	Частота мочеиспускания или никтурия реже, чем один раз в час. Дизурия, императив и спазм мочевого пузыря, требующие местной анестезии.
<i>Степень 3</i>	Частота мочеиспускания с императивом и никтурией, происходящие менее одного раза в час; дизурия, тазовая боль или спазм мочевого пузыря, требующие частого, регулярного приема наркотических анальгетиков. Обильная гематурия с или без отхождения сгустков.
<i>Степень 4</i>	Гематурия, требующая переливания крови, острая задержка мочеиспускания, не связанная с отхождением сгустка, изъязвления или некроз.

III. 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