

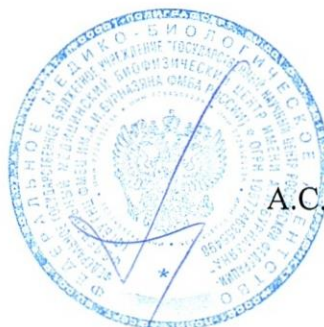
Заявление о рассмотрении протокола клинической апробации

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 первичных и вторичных злокачественных новообразований печени в сочетании с таргетной терапией
5	Число пациентов, необходимое для клинической апробации	30 пациентов

Приложение

1. Протокол клинической апробации на 38 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

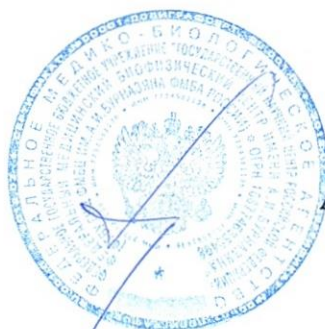
СОГЛАСИЕ

на 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 первичных и вторичных злокачественных новообразований печени в комбинации с таргетной терапией» 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 первичных и вторичных злокачественных новообразований печени в комбинации с таргетной терапией».

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.

Метод протонной лучевой терапии в комбинации с таргетной терапией направлен на элиминацию неоперабельных первичных и вторичных злокачественных новообразований печени с применением пучка протонов. 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 облучении.

Основное отличие этого метода дистанционной 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).

Лучевая терапия неоперабельных первичных и вторичных злокачественных новообразований печени обычно проводится с помощью стереотаксической лучевой терапии. Высокий риск радиационно-индуцированного заболевания печени является ограничивающим фактором при таком лечении. Предложенный метод лечения, заключающийся в проведении курса протонной терапии, может потенциально увеличить эффективность лечения, минимизировать радиационную гепатотоксичность при сохранении высоких показателей локального контроля опухоли, снизить риск возникновения рецидивов и лучевых повреждений, увеличить продолжительность и качество жизни пациентов данной когорты [Mondlane G, 2017]. Лучевая терапия протонами обладает дополнительным биологическим преимуществом, заключающимся в увеличении относительной биологической эффективности. Ретроспективные и проспективные исследования продемонстрировали обнадеживающе высокие показатели локального контроля и общей выживаемости: однолетняя безрецидивная и общая выживаемость при использовании протонной терапии составляет 40,4% и 81,8% соответственно.

Применение таргетного лечения в комбинации с протонной терапией будет увеличивать эффективность лечения по сравнению с изолированным применением каждого из методов [Fukumitsu N, 2017]

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

Протонная лучевая терапия расширяет сферу своего использования в практике здравоохранения.

Вопросы опухолевых поражений печени чрезвычайно актуальны на сегодняшний день. В России заболеваемость метастатическим раком печени при различных первичных локализациях составляет 60-150 человек на 100 тысяч населения. Порядка 95 % новообразований печени является метастазами различных опухолей. 40% пациентов от общего числа онкологических больных умирают именно от метастазов печени. Колоректальный рак является наиболее распространенным заболеванием, метастазирующим в печень. Хирургическое лечение является принятой первой ступенью лечения данной группы пациентов, но большинство больных (70-90%) не подлежат хирургической резекции ввиду объема патологического очага, анатомических ограничений (распространенности патологии или степени метастатического поражения) или

сопутствующих заболеваний. У данной группы пациентов в большинстве случаев показана радиохирургическая или стереотаксическая лучевая терапия (Cyber Knife), характеризующаяся подведением к очагу высоких разовых доз.

Метод протонной лучевой терапии в комбинации с таргетной терапией рассматривается как альтернатива конвенциональной дистанционной фотонной терапией (ДФТ) в сочетании с лекарственной и имеет перед ней ряд преимуществ по клиническим и дозиметрическим причинам [Hong T.S.,2017]. Клинически, существует опасность, что окружающие мишень нормальные ткани не менее чувствительны к радиации, и потенциальные побочные эффекты, которые могут возникнуть при их облучении, приведут к значительному ущербу для долгосрочного качества жизни [Mondlane G, 2018] Протоны за счет пика Брэгга позволяют в 2-3 раза уменьшить лучевую нагрузку на окружающие опухоль нормальные ткани и создать существенно более конформное дозное распределение в мишени по сравнению с гамма-лучами и облучением фотонными пучками. При этом доза резко спадает за границами мишени, что позволяет проводить облучение ранее недоступных для лучевой терапии локализаций, в том числе жизненно важных органов.

Внедрение высокодозной конформной лучевой терапии существенно увеличивает трудоемкость этапа планирования лучевой терапии, например, для планирования радиотерапии молочной железы планировщику необходимо в среднем 1,7 дня, для рака легкого- 3,3 дня, для рака пищевода и желудка - 5,5 дней. Уменьшение пропускной способности и увеличения времени сеанса протонной лучевой терапии, постоянное усложнение аппаратной технологической базы лучевого лечения (КТ-топометрия, трехмерное планирование, появление систем визуального контроля точности укладки больного и т.д., технических устройств фиксации больных), сопровождается соответствующим ростом ее стоимости. Однако при увеличении потока больных до 2000-3000 человек в год, операционные расходы (но не капитальные затраты) не будут превышать таковые для медицинских ускорителей электронов. Внедрение новой методики будет способствовать улучшению ближайших и отдаленных результатов лечения больных с неоперабельными первичными и вторичными злокачественными новообразованиями печени, снижению экономически затрат на реабилитацию пациентов [Miyazaki T1, 2018]

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

Современные методы лучевой терапии являются перспективными в лечении неоперабельного метастатического рака печени. 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, однако, нет никаких клинических данных, подтверждающих это утверждение.

Сравнительными преимуществами протонной терапии перед лучевой терапией являются [1]:

- Подведение дозы в целевой объем лечения с минимальным воздействием окружающих очаг тканей;
- Обеспечение высокой конформности излучения на большой объем.
- Более низкая вероятность лучевых реакций со стороны критических органов (спинной мозг, почки, печень, тонкий кишечник), увеличение показателей качества жизни пациента.
- Эффективность в лечении ряда неоперабельных опухолей;

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

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 лучевой терапии. Однако при облучении образований печени при тесном прилегании очага к органам пищеварительной системы и грудной клетке могут развиваться лучевые повреждения критических органов. В литературе описаны побочные эффекты протонной терапии в виде повышения класса Чайлд-Пью от А до В и от В до С, редко – гипоальбуминемия, абсцесс печени [12].

При лечении печеночной недостаточности Адеметионином и Орнитином при приеме внутрь не исключены — изжога, боль или неприятные ощущения в эпигастральной области, диспептические явления, кожные аллергические реакции. Урсодезоксихолевая кислота может вызвать такие побочные действия как диарея или запор, тошнота, боль в эпигастральной области и правом подреберье, кальцинирование желчных камней, повышение активности печеночных трансаминаз, аллергические реакции (высыпания и кожный зуд).

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

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. Vorobiev N.A., Mikhailov A.V., Smirnova E.V. et al. Possibilities of proton therapy. *Clinical aspects* // RMJ. 2017. № 16. P. 1175–1180.
2. Paganetti H. Monte Carlo simulation. In “PROTON THERAPY PHYSICS”, edited H. Paganetti, 2012 by Taylor & Francis Group.
3. Liao L, Lim G.J., Li Y. Robust Optimization for Intensity Modulated Proton Therapy Plans with Multi-Isocenter Large Fields// *International Journal of Particle Therapy*. Vol. 4. 2016. P. 305 – 311.
4. Grosshans DR, Zhu XR, Melancon A, et al. A. Spot scanning proton therapy for malignancies of the base of skull: treatment planning, acute toxicities, and preliminary clinical outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2014; 90:540–546.
5. Климанов В.А., Галяутдинова Ж.Ж., Забелин М.В. Протонная лучевая терапия: современное состояние и перспективы. *Медицинская физика*, Т. 3. 2017. С. 89-121.
6. Климанов В.А., Самойлов А.С., Удалов Ю.Д. Физика планирования протонной лучевой терапии. *Медицинская радиология и радиационная безопасность*. Т. 2. 2019.
7. Самойлов А.С., Смирнова Ж.Ж., Климанов В.А., Удалов Ю.Д. Основные направления клинического применения современной протонной лучевой терапии. *Медицинская радиология и радиационная безопасность*. Т. 2. 2019.
8. Агапов А.В., Гаевский В.Н., Кизжаев Е.В. и др. Опыт использования протонной лучевой терапии в Объединенном институте ядерных исследований, г. Дубна. *Медицинская радиология и радиационная безопасность*. Т. 2. 2019.
9. American College of Radiology. ACR–AAPM technical standard for the performance of proton beam radiation therapy 2013; Available at: <https://www.acr.org/-/media/ACR/Files/TechnicalStandards/ProtonTherapy.pdf>. Accessed December 19, 2016.
10. 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>. Accessed December 19, 2016.
11. Ahmed H.S., Pantel A.R., Metz J.M., Plastaras J.P., Farwell M.D. FDG-Avid Focal Liver Reaction From Proton Therapy in a Patient With Primary Esophageal Adenocarcinoma, *Clin Nucl Med*. 2018 May;43(5).
12. Kim TH, Lee WJ, Woo SM, Kim H, Oh ES, Lee JH, Han SS, Park SJ, Suh YG. Effectiveness and Safety of Simultaneous Integrated Boost-Proton Beam Therapy for Localized Pancreatic Cancer, *Technol Cancer Res Treat*. 2018 Jan 1;17:
13. Mondlane G1, Gubanski M2, Lind PA3, Ureba A4, Siegbahn A4. Comparative study of the calculated risk of radiation-induced cancer after photon- and proton-beam based radiosurgery of liver metastases. *Phys Med*. 2017 Oct;42:263-270. doi: 10.1016/j.ejmp.2017.03.019. Epub 2017 Mar 3
14. Fukumitsu N1, Okumura T1, Takizawa D1, Numajiri H1, Ohnishi K1, Mizumoto M1, Aihara T1, Ishikawa H1, Tsuboi K1, Sakurai H1. Proton beam therapy for liver metastases from gastric cancer. *J Radiat Res*. 2017 May 1;58(3):357-362

15. Hong TS, Wo JY, Borger DR, Yeap BY, et al. Phase II Study of Proton-Based Stereotactic Body Radiation Therapy for Liver Metastases: Importance of Tumor Genotype. J Natl Cancer Inst. 2017 Sep 1;109(9).
16. Mondlane G, Ureba A, Gubanski M, Lind PA, Siegbahn A.. Estimation of the risk for radiation-induced liver disease following photon- or proton-beam radiosurgery of liver metastases, Radiat Oncol. 2018 Oct 22;13(1):206
17. Miyazaki T1, Sohda M1, Sakai M1, Kumakura Y1, Yoshida T1, Kuriyama K1, Yokobori T2, Miyazaki M3, Hirato J4, Okumura T5, Ishikawa H5, Sakurai H5, Kuwano H1. Multimodality Therapy Including Proton Beam Therapy for AFP Producing Esophageal Cancer with Multiple Liver Metastases, Intern Med. 2018 Aug 15;57(16):2333-2339
18. Joseph I. Kang, Daniel C. Sufficool, Chung-Tsen Hsueh, Andrew J. Wroe, Baldev Patyal, Mark E. Reeves, Jerry D. Slater, Gary Y. Yang. A phase I trial of Proton stereotactic body radiation therapy for liver metastases, J Gastrointest Oncol. 2019 Feb; 10 (1): 112–117.
19. Theodore S. Hong, Jennifer Y. Wo, Darrell R. Borger, Beow Y. Yeap, Erin I. McDonnell, Henning Willers, Lawrence S. Blaszkowsky, Eunice L. Kwak, Jill N. Allen, Jeffrey W. Clark. Phase II Study of Proton-Based Stereotactic Body Radiation Therapy for Liver Metastases: Importance of Tumor Genotype. Journal of the National Cancer Institute, Volume 109, Issue 9, September 2017.
20. Sarah Stefanowicz, Kristin Stützer, Sebastian Zschaecck, Annika Jakobi & Esther G. C. Troost. Comparison of different treatment planning approaches for intensity-modulated proton therapy with simultaneous integrated boost for pancreatic cancer. Radiation Oncology, volume 13, Article number: 228 (2018).
21. Title: Phase II Study of Proton Beam Irradiation for the Treatment of Unresectable Hepatocellular Cancer and Cholangiocarcinoma. PROTOCOL: 09-131. NCT00976898

9. Иные сведения, связанные с разработкой метода: нет

III. Цели и задачи клинической апробации

10. Детальное описание целей и задач клинической апробации

Цель – сравнить клинико-экономическую эффективность лечения больных с первичными и вторичными злокачественными новообразованиями печени методом протонной терапии в комбинации с таргетной терапией и методом конвенциональной дистанционной фотонной терапии в комбинации с лекарственной.

Задачи:

- а) Оценить 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.
- б) Сравнить общую и безрецидивную выживаемость после протонной терапии в комбинации с таргетной терапией и конвенциональной дистанционной фотонной терапии в комбинации с лекарственной при лечении больных с первичными и вторичными злокачественными новообразованиями печени.

в) 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 таргетной терапией у больных с первичными и вторичными злокачественными новообразованиями печени.

г) 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: аппаратура, технические решения и инструментарий, применяемые в протонной терапии первичных и вторичных неоперабельных новообразований печени, зарегистрированы на территории РФ и имеют соответствующие сертификаты.

Сведений о выраженной токсичности вследствие сочетанного действия протонной и таргетной терапии в доступных нам литературных источниках не найдено.

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 в протонной терапии в комбинации с таргетной терапией с неоперабельными первичными и вторичными злокачественными новообразованиями печени анализируются показатели локального контроля (МРТ брюшной полости, КТ брюшной полости с внутривенным контрастированием согласно критериям RECIST), возникновение ранних лучевых реакций и поздних лучевых осложнений, количественные характеристики дозы распределений протонной терапии (интегральные дозы, гистограммы доза-объем, гамма-индекс, индекс конформность-градиент, радиобиологические функции ВКО и ВОНТ и др.).

Терапия состоит из подготовительных мероприятий, описанных в пункте 12.3.1 разъяснительной беседы; выбора объемов облучения, планирования терапии и фактического проведения облучения.

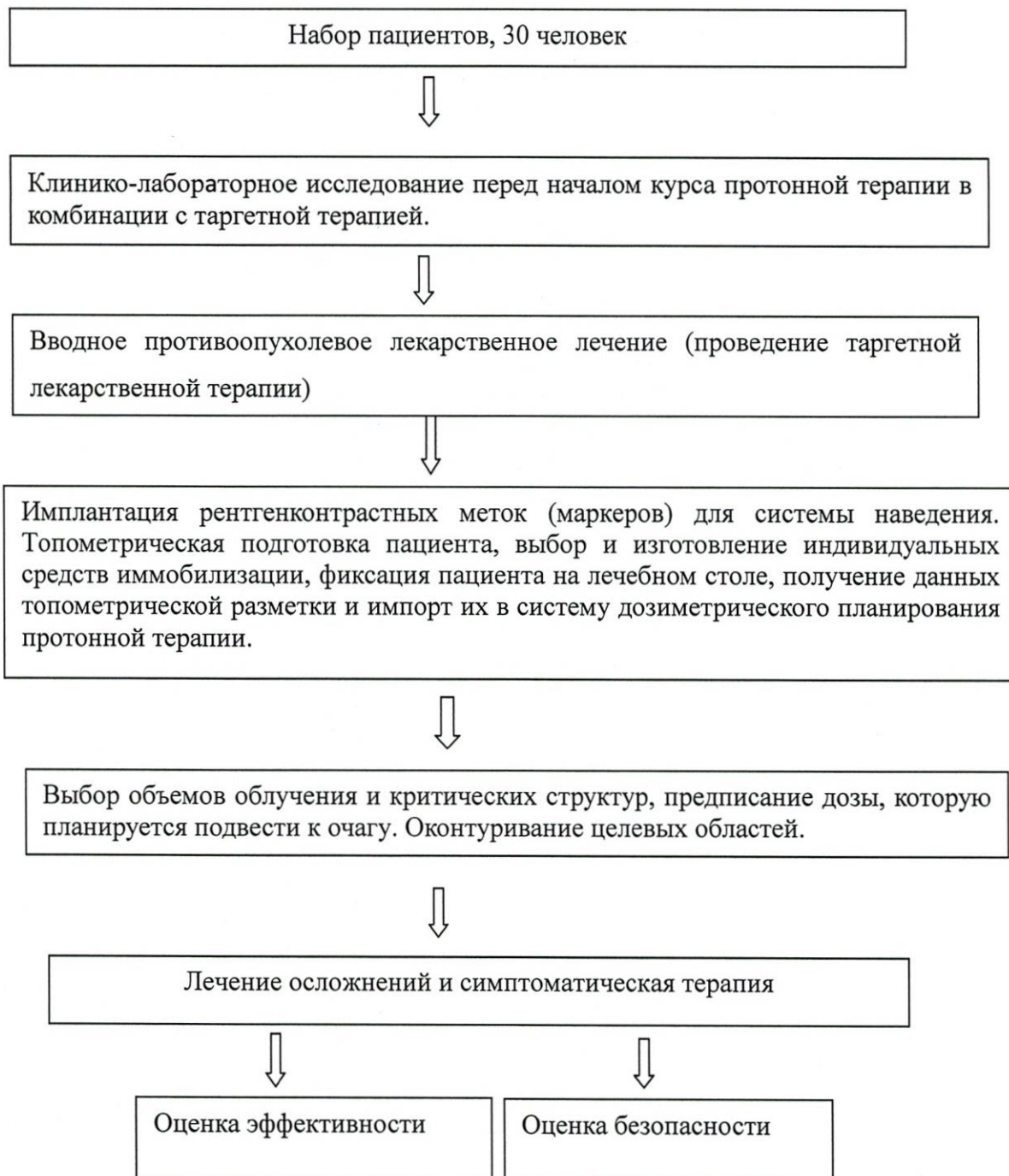
В клиническую апробацию включаются больные с неоперабельными первичными и вторичными злокачественными новообразованиями печени. Результаты диагностического обследования пациента анализируются на консилиуме с участием врачей-онкологов, радиологов, химиотерапевтов, лучевых терапевтов и медицинских физиков.

Консилиум принимает решение о целесообразности применения протонной ЛТ и виде

терапии. Проводится вводная таргетная терапия, затем выполняется курс протонной терапии. Планируемое количество пациентов - 30 человек.

12.2 Описание дизайна клинической апробации с графической схемой:

Графическая схема этапов клинической апробации метода лечения.



12.3 Описание метода, инструкции по его проведению

Схема проведения процедур исследования.

Подготовительные мероприятия.

12.3.1 Проводится вводная таргетная терапия (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).

. Перед началом лечения в облучаемый объем под контролем УЗИ 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.

На первом этапе проводится топометрическая подготовка пациента, выбор и изготовление индивидуальных средств иммобилизации (вакуумные матрасы), 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 метастазов, печени, спинного мозга, тонкого кишечника, почек и других окружающих структур данные топометрии совмещаются с изображениями МРТ, КТ брюшной полости с внутривенным контрастированием.

Далее осуществляется выбор объемов облучения и критических структур (табл.1-3), предписывается доза, которая планируется подвести к очагу (табл. 4). В соответствии с предписанными на объем облучения и критические структуры дозами в системе дозиметрического планирования ХЮ рассчитывается программой лечения, его верификации и облучение пациента на аппарате для протонной терапии.

Примерная схема и отдельные этапы работы медицинского физика (с участием радиотерапевта) при проведении процедуры протонной терапии на основе диагностических и клинических данных пациентов, и предписаний радиотерапевта.

Выбор режима работы с пучком: сканирующий карандашный пучок с использованием гантри;

- Выбор метода доставки пучка к мишени облучения: метод сканирующего карандашного пучка;
- Определение числа полей и направлений протонных пучков;
- Ввод в систему планирования облучения необходимой клинической информации (данные визуализации, 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 данных, 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 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;
 - 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 карандашного пучка, 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.

12.3.3. Рекомендации по планированию лечения первичных и вторичных злокачественных новообразований печени с помощью протонной терапии.

Нормальная ткань печени обладает высокой радиочувствительностью к низким дозам радиации. Гепатотоксичность, обусловленная радиацией, является опасным осложнением при облучении опухолей печени, поскольку в настоящее время не существует никакого другого лечения, кроме поддерживающей терапии. Поэтому при использовании протонной терапии для лечения рака печени необходимо по возможности уменьшать дозу на нормальные ткани печени и минимизировать риск радиационно-индуцированной гепатотоксичности особенно при лечении пациентов с нарушениями функции печени или применяя эскалацию дозы. Кроме того, такой подход снижает дозу на окружающие печень органы желудочно-кишечного тракта, такие как желудок, двенадцатиперстная кишка и кишечник. Протонная терапия при раке печени чаще всего на практике применяется в гипофракционном режиме.

При планировании лечения опухолей печени протонной терапией должны быть приняты во внимание различные особенности пациента, включая местоположение опухоли, размер, движение диафрагмы в зависимости от дыхания пациента; проведенное ранее лечение, состояние функциональных резервов печени. Определение направлений пучков и траекторий требует тщательного рассмотрения множества факторов, которые являются индивидуализированными для каждого отдельного пациента. Например, направления облучения, которые являются оптимальными для одних пациентов, могут нарушить конформность дозы в мишени или увеличить дозу в органах риска для других пациентов и наоборот. Как правило, для пациентов с дисфункцией печени приоритет отдается выбору углов пучков, которые являются надежными и оптимально сохраняют нормальную ткань печени.

Определение мишени

Таблица 1

Режим	Необходимость	Допуск	Область сканирования	Дополнительные условия
КТ	Всегда	3мм	Грудная и брюшная полость	полная иммобилизация пациента в вакуумном матрасе без и с йодистым контрастным веществом внутривенно

				с рентгеноконтрастными маркерами
МРТ	Всегда			
Совмещение	При проведении МРТ			

Оконтуривание

Оконтуривание целевых областей осуществляется врачом-радиотерапевтом согласно следующим заданным значениям

Таблица 2

Заданные значения оконтуривания				
Целевые	GTV	CTV	PTV	ITV
Первичные	GTV = макроскопически видимое поражение	CTV = GTV + 3мм	PTV = CTV	ITV = CTV+5 мм

*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.

*ITV – объем, охватывающий клинический объем мишени (CTV) с отступом, учитывающим различия по расположению, форме или размеру мишени при дыхании (ITV – internal target volume).

Таблица 3

Дополнительные заданные величины оконтуривания	
Спинальный мозг	В области целевых объемов с 5 дополнительными слоями выше и ниже
Тонкий кишечник	В области целевых объемов с 5 дополнительными слоями выше и ниже
Почки	Оконтуривать целиком;
Печень	Оконтуривать целиком;

Предписание

Таблица 4¹

Протонная терапия:				
Целевая область	Разовая очаговая доза Гр (ОБЭ)	Количество фракций	Суммарная очаговая доза Гр (ОБЭ)	Фракций за неделю
Первичные	4,2	15,0	63	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

Критический орган	Дозовые ограничения на нормальные ткани
Спинальный мозг	Dmax: 30 Гр (ОБЭ)
Желудок	Dmax: 42 Гр (ОБЭ)
Кишечник (включая двенадцатиперстную кишку, тонкую кишку, толстую кишку)	Dmax: 45 Гр (ОБЭ)
Почка	V14 (объем, получаемый 14 Гр (ОБЭ) <30%)
Печень	GTV печени: EUD ³ <20 Гр (ОБЭ), Dmean <24 Гр (ОБЭ) - в зависимости от того, что меньше.
Сердце	Dmax: 45 Гр (ОБЭ), V40<10%
Грудная стенка	Не более 2 см ³ может получить > 60 Гр (ОБЭ),

2 – уровни дозовой нагрузки на критические органы для проводимой терапии определяются ОБЭ, выбранным фракционированием и расположением органа относительно облучаемого объема.

3 - Эквивалентная равномерная доза (EUD) представляет собой поглощенную дозу, которая при гомогенном покрытии опухоли дает то же среднее число выживших клоногенов, что и данное неоднородное облучение. EUD используется в качестве инструмента оценки при условии, что два плана с одинаковым значением EUD эквивалентны, и их биологическое воздействие на опухоль (выживание клоногена) будет таким же, как и при однородном облучении поглощенной дозы EUD.,

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, локальный контроль и токсичность – через 3 месяца с момента окончания курса протонной терапии в комбинации с таргетной терапией. Оценка уменьшения размеров очагов также 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 сочетании с таргетной терапией.

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 карте (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: биохимических анализов крови, показатели локального контроля (МРТ брюшной полости, 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:

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

1. Пациенты старше 18 лет.
2. Морфологически верифицированный диагноз первичного злокачественного новообразования или морфологически верифицированный очаг метастазирования.
3. Размеры очагов не более 5 см,
4. Множественные очаговые образования печени, не более 3-х очагов.
5. Общее состояние по системе ECOG не более 3 баллов включительно.
6. Информированное согласие пациента на проведение курса протонной терапии.

14. Критерии не включения пациентов:

1. Возраст младше 18 лет.
2. Лица, страдающие психическими расстройствами.
3. Любые острые заболевания, в том числе острое инфекционное заболевание
4. Наличие отдаленных метастазов в паренхиматозные органы (короткая ожидаемая продолжительность жизни).
5. Активное инфекционное заболевание печени, (превышение уровня трансаминаз более 3 норм при вирусных гепатитах)
6. Перенесенное хирургическое вмешательство, если срок менее 3 недель
7. Тяжелые конкурирующие системные заболевания, несовместимые с проведением курса протонной терапии.
8. Напряженный асцит, требующий частого лапароцентеза.
9. Невозможность соблюдения требований соответствия доз, подводимых к критическим органам и объемам, толерантным значениям.
10. Беременные и кормящие женщины.
11. 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 таргетной терапией;
- Диагностирование сопутствующего заболевания, которое не позволяет продолжать принимать участие в клинической апробации или требует такого изменения предполагаемого метода протонной терапии в комбинации с таргетной 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 – медицинская помощь в рамках клинических апробаций;

Профиль – дневной стационар; Условия оказания – плановая.

17. Перечень медицинских услуг (медицинских вмешательств)

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».

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
B01.023.001	Прием (осмотр, консультация) врача-невролога первичный	1	1
B01.027.001	Прием (осмотр, консультация) врача-онколога первичный	1	1
B01.038.003	Осмотр (консультация) врачом-радиотерапевтом первичный	1	1
B01.057.001	Прием (осмотр, консультация) врача-хирурга первичный	0,9	1
B01.047.001	Прием (осмотр, консультация) врача-терапевта первичный	0,5	1

Лабораторные методы исследования			
Код медицинской услуги	Наименование медицинской услуги	Усредненный показатель частоты предоставления	Усредненный показатель кратности применения
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
A05.10.006	Регистрация электрокардиограммы	1	1
A05.30.005.001	Магнитно-резонансная томография брюшной полости с внутривенным контрастированием	1	1
A06.09.005.001	Спиральная компьютерная томография грудной полости	0,1	1
A06.09.007	Рентгенография легких	0,1	1
A06.30.004	Обзорный снимок брюшной полости и органов малого таза	0,1	1
A06.30.005.002	Компьютерная томография органов брюшной полости и забрюшинного пространства с внутривенным болюсным контрастированием	0,2	1
A06.30.005.004	Спиральная компьютерная томография органов брюшной полости с внутривенным болюсным контрастированием, мультипланарной и трехмерной реконструкцией	0,05	1

2. 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

V01.027.001	Прием (осмотр, консультация) врача-онколога повторный	1	1
V01.027.002	Прием (осмотр, консультация) врачом-радиотерапевта повторный	1	8

Лабораторные методы исследования			
Код медицинской услуги	Наименование медицинской услуги	Усредненный показатель частоты предоставления	Усредненный показатель кратности применения
V03.005.004	Исследование коагуляционного 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
A06.30.005.002	Магнитно-резонансная томография органов брюшной полости и забрюшинного пространства с внутривенным болюсным контрастированием	1	4
V03.052.001	Комплексное ультразвуковое исследование внутренних органов	0,7	2

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	1	1-3	4-10 ч

	лечения с использованием коммерческой системы планирования			
	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

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

Код	Анатомо-терапевтическо-химическая классификация	Наименование лекарственного препарата <*>	Усредненный показатель частоты предоставления	Единицы измерения	ССД <*** ≥	СКД <**** ≥
Препараты для лечения и профилактики поражения слизистой желудка на фоне проведения химиотерапии и/или сопутствующей терапии						
A02BC	Ингибиторы протонового насоса		0,2			
		Омепразол		мг в/в	40	200
Препараты для коррекции печеночной недостаточности						
A16AA	Аминокислоты и их производные					
		Адеметионин	0,25	г в/в	1,6	16
A05BA	Препараты для лечения заболеваний печени					
		Орнитин	0,1	г в/в	20	100
A05AA	Препараты желчных кислот					
		Урсодезоксихолевая	0,1	мг	750	7550

		кислота		внутри		
Препараты для инфузионной терапии						
V07AB	Растворители и разбавители		0,5			
		Натрия хлорид		мл в/в	2000	10000
Препараты для лечения и профилактики инфекционных осложнений основного заболевания						
J01CR	Комбинации пенициллинов, включая комбинации с ингибиторами бета-лактамаз		0,4			
		Амоксициллин+[Клавулановая		мг	3000	21000
J01DD	Цефалоспорины 3-го поколения		0,077			
		Цефоперазон + [Сульбактам]		г в/в	2	10
		Цефтриаксон		г в/в	2	20
J01XD01	Нитромидазолы		0,1	г		
		Метронидазол		г в/в	1,5	15
A07AA11	Рифаксимин		0,05			
		Рифаксимин		г внутри	1,2	6
J01MA	Фторхинолоны		0,502			
		Левофлоксацин		мг внутри	500	5000
		Ципрофлоксацин		г в/в	1,2	6
Препараты для купирования болевого синдрома						
M01AB	Производные уксусной кислоты и родственные соединения		0,3			
		Диклофенак		мг в/м	150	450
		Кеторолак		мг в/м	90	450
M01AE	Производные пропионовой кислоты		0,45			
		Кетопрофен		мг внутри	200	1000
A03AD	Папаверин и его производные		0,88			

		Дротаверин		мг в/м	240	1200
Диагностические препараты						
V08AB	Водорастворимые нефротропные низкоосмолярные рентгеноконтрастные средства		0,85			
		Йогексол		мг в/в	300	300
		Йопромид		мг в/в	300	300
		Йопромид		мг в/в	370	370
V08CA	Парамагнитные контрастные средства		0,3			
		Гадоксетовая кислота		мл в/в	80	80

Лекарственная терапия первичных и вторичных злокачественных новообразований печени в зависимости от первичной опухоли

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. Кризотиниб 250 мг 2 раза в день перорально постоянно
2. Церитиниб 450 мг в сутки перорально постоянно
3. Алектиниб 150 мг 4 раза в сутки перорально постоянно
4. Трастузумаб – 6-8- мг/кг внутривенно капельно 1 раз в 3 недели постоянно
5. Пертузумаб в/в инфузионно 840 мг в течение 60 минут. Далее через 3 недели и каждые 3 недели препарат вводится в поддерживающей дозе 420 мг в виде в/в капельной инфузии в течение 30-60 минут.
6. Эрлотиниб 100-150 мг в сутки перорально постоянно
7. Гефитиниб 250 мг 1 раз в сутки в сутки перорально постоянно
8. Осимертиниб 80 мг 1 раз в сутки перорально постоянно
9. Афатиниб 50 мг 1 раз в сутки перорально постоянно
10. Вемурафениб 960 мг 2 раза в сутки перорально постоянно
11. Ниволумаб 3 мг/кг внутривенно капельно 1 раз в 2 недели постоянно
12. Пембролизумаб 200 мг внутривенно капельно 1 раз в 3 недели постоянно

13. Ипилимумаб 0,3 до 10 мг/кг каждые 3 нед, совокупно — 4 дозы, внутривенно капельно
14. Сорафениб 400 мг 2 раза в сутки перорально постоянно
15. Бевацизумаб 5-15 мг/мг внутривенно капельно 1 раз в 2-3 недели постоянно
16. Капецитабин 1250 мг/м² 2 раза в сутки перорально курс 14 дней, с перерывом в 7 дней, всего 8 циклов.

VII. Оценка эффективности

Локальный контроль - стабилизация, частичная и полная регрессия заболевания на основании показателей радиологического обследования брюшной полости с внутривенным контрастированием согласно критериям RECIST (Приложение 5). А также токсичность терапии, возникновение ранних и поздних лучевых реакций, количественные характеристики дозовых распределений, позволяющие проводить сравнение с фотонной терапией. Результаты наблюдения и клинический эффект планируется фиксировать в регистре больных через 3 и 6 месяцев с момента окончания курса лечения.

19. Перечень параметров эффективности.

- Положительный ответ в виде стабилизации, частичного ответа или полного обратного развития (полной регрессии) опухоли к концу курса лечения согласно критериям RECIST (Приложение 5).
- Процент больных с локальным положительным эффектом в период проводимого исследования.
- Выживаемость больных и средняя продолжительность жизни. Увеличение ремиссии.
- Достижение нормализации количества общего белка, уровня общего и прямого билирубина в сыворотке крови, уровня печеночных ферментов и маркеров липидного обмена.

Результаты наблюдения и клинический эффект планируется фиксировать в регистре больных через 3 и 6 месяцев после окончания курса лечения. Локальный контроль (стабилизация, частичная и полная регрессия) заболевания на основании показателей МРТ брюшной полости, КТ брюшной полости с внутривенным контрастированием согласно критериям RECIST.

20. Перечень критериев дополнительной эффективности:

- увеличение выживаемости больных без нежелательных событий
- частота и характер побочных эффектов, определяемых в соответствии со шкалой СТСАЕ, версии 4.0,
- отсутствие радиоиндуцированной болезни печени

- отсутствие ранних лучевых реакций согласно критериям, разработанным Американской онкологической группой по радиационной терапии (Radiation Therapy Oncology Group - RTOG), в течение трех месяцев после окончания курса лечения (Приложение 1).
- отсутствие поздних лучевых повреждений по шкале LENT SOMA (Приложение 1), разработанной RTOG совместно с Европейской организацией по исследованию и лечению онкологических заболеваний (European Organisation for Research and Treatment of Cancer – EORTC), не менее чем через 90 дней после окончания курса лечения.

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

Анализ переносимости терапии будет проанализирован сразу после завершения курса терапии по выраженности лучевых реакций. Оценка уменьшения размеров очагов - через 3 месяца после окончания лечения. Методы регистрации: МРТ и КТ брюшной полости с внутривенным контрастированием. При возможности ПЭТ КТ. При выраженной неврологической симптоматике консультация врача-невролога. В дальнейшем планируется проспективное наблюдение за пациентами с контрольными точками в 3 и 6 месяцев с момента окончания курса лечения. 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 (SD) 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. С учетом 25 % пациентов, попадающих под критерии исключения, от числа обратившихся, 30 больных достаточно для оценки эффективности. Планируемое количество пациентов обосновано потребностями статистического анализа и составит 30 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 терапия первичных и вторичных злокачественных новообразований печени, в том числе в комбинации с таргетной терапией».

№	Название
1.	Сбор анамнеза и жалоб терапевтический
2.	Визуальный осмотр терапевтический
3.	Пальпация терапевтическая
4.	Аускультация терапевтическая
5.	Перкуссия терапевтическая
6.	Измерение роста
7.	Измерение частоты дыхания
8.	Измерение частоты сердцебиения
9.	Измерение артериального давления на периферических артериях
10.	Измерение базальной температуры
11.	Измерение массы тела
12.	Проведение электрокардиографических исследований
13.	Расшифровка, описание и интерпретация электрокардиографических данных
14.	Прием (осмотр, консультация) врача-хирурга первичный
15.	Назначение лекарственных препаратов при заболеваниях печени
16.	Назначение лечебно-оздоровительного режима при заболеваниях печени
17.	Прием (осмотр, консультация) врача-онколога первичный
18.	Прием (осмотр, консультация) врача-химиотерапевта первичный
19.	Прием (осмотр, консультация) врача-радиотерапевта первичный
20.	Планирование лучевой терапии
21.	Разметка пациента на компьютерном томографе
22.	Создание индивидуального плана лечения с использованием коммерческой системы планирования
23.	Верификация плана лечения
24.	Контрольные измерения пучка и дозы в соответствии с рекомендациями МАГАТЭ TSR398 перед началом каждого облучения
25.	Оценка эффективности лечения терапевтом, онкологом, радиотерапевтом
26.	Взятие крови из пальца и из периферической вены
27.	Рентгенография легких

28.	Обзорный снимок брюшной полости и органов малого таза
29.	ПЭТ – КТ
30.	Спиральная компьютерная томография органов брюшной полости с внутривенным болюсным контрастированием, мультипланарной и трехмерной реконструкцией (с учетом 1 флакона контрастного вещества)
31.	Магнитно-резонансная томография брюшной полости с внутривенным контрастированием (с учетом 1 флакона контрастного вещества)
32.	Ультравист МНН - Йопромид. Раствор для инъекций 370 мг йода/мл, 50 мл. 1 флакон
33.	Анализ мочи общий, общий (клинический) анализ крови развернутый
34.	Коагулограмма (ориентировочное исследование системы гемостаза)
35.	Исследование уровня мочевины в крови
36.	Исследование уровня общего билирубина в крови
37.	Исследование уровня глюкозы в крови с помощью анализатора
38.	Исследование уровня общего белка в крови
39.	Исследование уровня креатинина в крови
40.	Исследование уровня калия и натрия в крови
41.	Исследование уровня аспартат-трансаминазы в крови
42.	Исследование уровня аланин-трансаминазы в крови
43.	Исследование уровня амилазы в крови
44.	Исследование уровня мочевины в крови
45.	Исследование уровня общего билирубина в крови
46.	Исследование уровня свободного и связанного билирубина в крови
47.	Исследование уровня щелочной фосфатазы в крови
48.	Исследование уровня альбумина в крови
49.	Взятие крови из пальца
50.	Определение основных групп крови (А, В, 0)
51.	Определение резус-принадлежности
52.	Проба на совместимость перед переливанием крови
53.	Взятие крови из периферической вены
54.	Ультразвуковое исследование органов брюшной полости
55.	Ультразвуковое определение жидкости в брюшной полости
56.	Дуплексное сканирование сосудов печени и поджелудочной железы
57.	Катетеризация подключичной и других центральных вен
58.	Эзофагогастродуоденоскопия
59.	Оценка врачом-радиологом ранних лучевых реакций и поздних лучевых осложнений

Планируемое количество случаев апробации – 30. Финансовые затраты на оказание медицинской помощи пациентам группы сравнения планируются отдельно и не входят в рамки финансирования апробируемого метода.

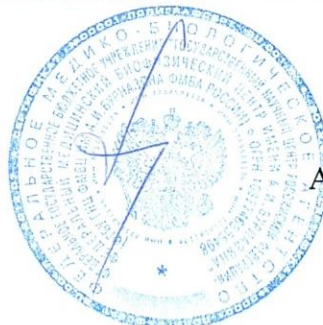
25.2 Расчет финансовых затрат на оказание медицинской помощи 1 (одному) пациенту по каждому протоколу клинической апробации методов лечения протонной терапией в комбинации с таргетной терапией.

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	643 400,00
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	1 088 000,00
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)	1 025 550,0
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:	3 418 500,00

Предварительный расчет финансовых затрат на оказание медицинской помощи в рамках клинических апробаций на период 2019 г.

Год	Количество больных	Сумма, руб.
2019	30	102 555 000,0

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



А.С. Самойлов

I. 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)

II. Шкала оценки острых лучевых повреждений (RTOG)

Степень	Проявления
0	Нет изменений
1	Анорексия с потерей массы тела < 5% от исходного, тошнота, не требующая назначения антиэметиков, абдоминальный дискомфорт не требующий назначения парасимпатолитических средств или анальгетиков.
2	Анорексия с потерей массы тела < 15% от исходного, тошнота и (или) рвота, требующая назначения антиэметиков, абдоминальные боли, требующие назначения анальгетиков
3	Анорексия с потерей массы тела > 15% от исходного, требующая наложения питательной трубки или парентеральной поддержки, сильные абдоминальные боли, несмотря на лечение, рвота кровью, или выявленное вздутие петель кишки.
4	Илеус, подострая или острая кишечная недостаточность, перфорация, желудочно-кишечное кровотечение, требующее трансфузии, абдоминальная боль, требующая трубной декомпрессии или отведения кишки.
5	Смерть вследствие лучевых эффектов.

III. Шкала оценки поздних лучевых повреждений (RTOG)

Степень	Проявления
0	Нет изменений
1	Легкая усталость, тошнота, диспепсия, слегка нарушена функция печени
2	Умеренная симптоматика, ряд аномальных функциональных показателей, сывороточный альбумин в норме
3	Значимая печеночная недостаточность, показатели функции печени по большей части аномальны. Низкий уровень альбумина. Отек или асцит.
4	Некроз/ печеночная кома или энцефалопатия.
5	Смерть вследствие лучевых эффектов.

Форма информированного согласия на участие в клинической апробации:
«Протонная терапия первичных и вторичных злокачественных новообразований печени в сочетании 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:

Информированное согласие на проведение протонной терапии первичных и вторичных злокачественных новообразований печени в сочетании с таргетной терапией

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

Я _____
(овтсечто ,ями ,ялимаф)

пациент(ка) _____
(яинеледто огоксечинилк еинавонемиан еонлоп ьтазаку)

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 _____ Дата
Лечащий врач _____ Дата
Зав. отделением _____ Дата

Приложение 4

Проект индивидуальной регистрационной карты наблюдения пациента в рамках клинической апробации протонной терапии первичных и вторичных злокачественных новообразований печени в сочетании с таргетной терапией

1.	Номер стационарной карты	
2.	ФИО	
	Возраст	
	Индекс массы тела	
	Анамнестические указания на расстройства ЖКТ	
	Ранее проведенные операции в области брюшной полости и забрюшинного пространства.	
	Наличие острых или хронических инфекционных заболеваний	
	Ранее диагностированные опухоли	
	Печеночная энцефалопатия, наличие, стадия (0-4)	
	Ранее проведенная лучевая терапия органов брюшной полости	
	Воспалительные заболевания брюшной полости	
	Уровень печеночных ферментов (общий билирубин, АЛТ, АСТ)	
	Стадия по TNM первичного очага	I/II/III/IV
	Поражение регионарных лимфоузлов	Да/Нет
	Биопсия опухоли	Дата
	Размер очага по КТ или МРТ	Описание, дата
	Рентгеновское исследование грудной клетки или КТ органов грудной области	описание, дата
	Сцинтиграфия скелета, описание, дата, по показаниям	Описание, дата
	Позитронно-эмиссионная томография	Да/Нет
	Ранее проводимая химиотерапия, препарат, доза	
	Брахитерапия и/или ДЛТ	Дата, доза (Гр)
	ПЛТ	
	Предлучевая подготовка к ПЛТ	Описание, дата
	Дата начала ПЛТ	Дата
	Дата окончания ПЛТ	
	Доза на целевой объем	Гр
	Доза на спинной мозг	Гр
	Доза на печень	Гр
	Доза на почки	Гр
	Доза на тонкий кишечник	
	Технология ПЛТ	IMPT/PBS/Doublescattering
	Эффект от проведенного лечения	<input checked="" type="checkbox"/> Полный эффект <input checked="" type="checkbox"/> Частичный эффект <input checked="" type="checkbox"/> Стабилизация <input checked="" type="checkbox"/> Прогрессирование
	Печеночная энцефалопатия, наличие, стадия (0-4)	
	Ранние лучевые реакции (энтероколит, дисфункция почек)	Наличие/Дата
	Поздние лучевые реакции (нефропатия, некроз петель тонкой кишки)	
	Локальные рецидивы/ Дата	
	Общая выживаемость	
	Безрецидивная выживаемость	
	Дата прогрессирования заболевания	
	Дата смерти	
	Причина смерти	

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 таргетные очаги, которые в процессе терапии будут использоваться для контроля. Таргетный очаг сохраняется на протяжении всех повторных исследований таргетным, если даже размеры очаги уменьшатся до пределы погрешности метода исследования.

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

Таргетные и не-таргетные очаги:

Таргетные очаги:

- измеряемые очаги, максимально до 5 очагов на орган, в сумме до 10 очагов, очаги, отражающие пораженный орган должны соответствовать критериям таргетного 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-таргетные очаги:

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

Общие критерии токсичности (СТСАЕ), 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

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	1	1

	<p>доз при уменьшении по возможности интегральной дозы, включающий:</p> <ul style="list-style-type: none"> - число пучков и их относительный вес; <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 	1	1

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;	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