

**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 государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации
2.	Адрес места нахождения организации	125284, г. Москва 2-ой Боткинский проезд д. 3.
3.	Контактные телефоны и адреса электронной почты	тел. +7(495)945-80-20, факс +7(495)945-80-20, E-mail: mail@nmirc.ru
4.	Название предлагаемого для клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации	«Лечение больных нерезектабельным раком шейки матки II-III стадии методом неoadьювантной комбинированной химиотерапии с использованием суперселективного введения препаратов платины».
5.	Число пациентов, необходимое для проведения клинической апробации	2020 - 20 2021 – 40 2022 – 40 Всего: 100

Приложение:

1. Протокол клинической апробации на 17 л.
2. Индивидуальная регистрационная карта наблюдения пациента в рамках клинической апробации на 3 л.
3. Согласие на опубликование протокола клинической апробации на официальном сайте Министерства в сети «Интернет» на 1 л.

Руководитель организации

Генеральный директор
ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России

А.Д. Каприн

(подпись в Ф.И.О., подпись)

" _____ 2020 г.



Протокол клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации.

Идентификационный № _____

Дата _____

I. Паспортная часть

1. Название предлагаемого к проведению клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (далее метод) «Лечение больных нерезектабельным раком шейки матки II-III стадии методом неоадьювантной комбинированной химиотерапии с использованием суперселективного введения препаратов платины».

2. Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена - филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

3. Каприн Андрей Дмитриевич - Генеральный директор ФГБУ «НМИЦ радиологии» МЗ РФ;

Алексеева Галина Сергеевна – заместитель генерального директора по лечебной работе ФГБУ «НМИЦ радиологии» МЗ РФ;

Алексеев Борис Яковлевич - заместитель генерального директора по научной работе ФГБУ «НМИЦ радиологии» МЗ РФ.

Рерберг Андрей Георгиевич - заведующий отделением РХМДиЛ МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» МЗ РФ

Новикова Елена Григорьевна - руководитель отделения онкогинекологии МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» МЗ РФ

Ронина Елена Александровна – врач отделения онкогинекологии МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» МЗ РФ

Феденко Александр Александрович – руководитель отдела лекарственного лечения опухолей МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» МЗ РФ

II Обоснование клинической апробации метода

4. Аннотация метода.

Селективная доставка цитостатиков обеспечивает повышение локальной концентрации в опухоли более чем в 10 раз по сравнению с системной химиотерапией. Во время суперселективной химиотерапии поток крови вытесняется и замещается инфузионной жидкостью. Благодаря этому исключается контакт и процесс специфического связывания

цитостатиков с белками плазмы крови, что обуславливает химиотерапевтический эффект первого прохождения препарата и экстракции его в опухоль.

Регионарная химиотерапия призвана селективно девитализировать ткани опухоли, индуцировать состояние клинической ремиссии в виде уменьшения массы и объема новообразования и регионарных метастазов, переводить нерезектабельный опухолевый процесс в резектабельный. После суперселективного введения химиопрепарата отмечается периваскулярный некроз в участках опухоли. Особенно важной патоморфологической характеристикой эффективности регионарной химиотерапии является гибель опухолевых микроэмболов в венозных и лимфатических сосудах – зон потенциального метастазирования. Вместе с этим, периваскулярный некроз приводит к повышению проницаемости микрососудистого русла для химиопрепаратов. При проведении от 1 до 2 курсов суперселективной химиотерапии микроциркуляция в паренхиме опухоли сохраняется, тогда как после 3 курса отмечается уменьшение микроциркуляторного компонента при морфологическом исследовании, в связи с разрушением эндотелия и мышечного слоя и последующего склероза (Смоланка И.И. 2013).

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

Проблема лечения рака шейки матки (РШМ) в течение многих десятилетий продолжает оставаться в центре внимания ведущих отечественных и зарубежных онкологов, т.к. выбор эффективного метода лечения заболеваний этой локализации был и остается одним из актуальных вопросов. Последние годы характеризуются ростом заболеваемости РШМ особенно среди репродуктивно активных групп населения, при этом резко увеличивается количество выявляемых инвазивных форм заболевания. Местно-распространенный РШМ характеризуется крайне неблагоприятным прогнозом: 5-летняя выживаемость в данных группах больных не превышает 50% в случае регионарного распространения процесса и составляет не более 17–30% при наличии отдаленных метастазов [Thigpen T., 2003]. По данным МНИОИ им. П.А.Герцена, в настоящее время рак шейки матки занимает шестое место в общей структуре заболеваемости и второе среди органов репродуктивной системы. По мнению экспертов, к 2020 году число впервые выявленных случаев рака шейки матки возрастет приблизительно на 40%, наиболее значимый прирост будет отмечен среди женщин репродуктивного возраста.

Классическими методами лечения больных инвазивными формами РШМ являются хирургический и комбинированный. Оперативное лечение предполагает выполнение расширенной экстирпации матки (операция Вертгейма), а комбинированное, помимо лучевой, дополняется неoadьювантной и адьювантной химиотерапией.

Одним из возможных способов улучшения результатов лечения РШМ, является применение суперселективной внутриартериальной химиотерапии. Многочисленные работы посвященные изучению эффективности неoadьювантной суперселективной химиоинфузии доказали обоснованную значимость методики, отражающуюся в уменьшении частоты метастазирования и повышения показателей безрецидивной продолжительности жизни [O Ikeda, 2005; Zhu Jun, 2010].

Клиническая эффективность данного метода подтверждена собственными результатами лечения 86 больных первично неоперабельным раком шейки матки IB2-IIIВ стадии, в результате которого 75% больным выполнено радикальное лечение, 24% - проведена лучевая терапия по радикальной программе. Необходимо отметить, что у 34% больных из группы с хирургического лечения, отмечен лекарственный патоморфоз III-IV степени. В группе больных, которым выполнено сочетанное лучевое лечение в течение 24 месячного наблюдения рецидив отмечен у 1 больной. [Каприн А.Д. и соавт. 2019].

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

Данный метод является новым, разработан и изучен в ФГБУ «НМИРЦ» филиал МНИОИ им П.А. Герцена. **Метод защищен патентом на изобретение №2671403 «Способ комбинированного лекарственного лечения пациенток с первично нерезектабельным местно-распространенным плоскоклеточным раком шейки матки IB2-IIIВ».** Новизна метода определяется современными возможностями регионарного лечения рака шейки матки неoadьювантной суперселективной химиотерапией. Введение химиопрепаратов селективно, через катетеризированные артерии, непосредственно участвующие в кровоснабжении опухоли шейки матки, может повысить концентрацию цитостатика в зоне наибольшего интереса, что позволит рассчитывать на более выраженный клинический эффект и благоприятные абластичные условия для выполнения радикального оперативного вмешательства.

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

Осложнения типичны для химиотерапии и не отличаются в зависимости от способа введения лекарства (суперселективно или системно).

Осложнения связанные с введением химиопрепарата: недомогание, тошнота, рвота, диарея (понос), кашель, бронхоспазм, тахикардия, нарушение мочеиспускания по типу задержки мочи, бессонница, головокружение, шум в ушах, гематологические осложнения, некроз окружающей жировой клетчатки в зоне регионарного лечения.

Осложнения, связанные с процедурой эндоваскулярного вмешательства: тромбирование маточных артерий, гематома (в месте пункции артерии), аллергическая реакция.

8. Ссылки на литературные источники публикаций результатов научных исследований апробируемого метода в рецензируемых научных журналах и изданиях, в том числе в зарубежных журналах

Chunlin Chen, et al (2009), в сравнительном исследовании системного и внутриартериального введения карбоплатина, представил данные о значительном достоверном повышении концентрации карбоплатина в тканях матки собак после внутриартериального селективного введения (Impact Factor: 2.230).

Kigawa J et al (1995) представил экспериментальное исследование концентрации цисплатина в ткани матки через 20 минут после внутриартериального и системного введения, которое позволило определить повышение в 2.24 раза при внутриартериальном варианте введения (Impact Factor: 5.175).

Qi Lu et al (2014) представили результаты неoadъювантной внутриартериальной химиотерапии больных РШМ стадии IB1. У всех пациентов отмечен полный или частичный ответ на неoadъювантную химиотерапию. В течение наблюдения от 12-90 месяцев (медиана 66 месяцев) рецидивов не отмечено. Сохранена репродуктивная функция - 2 женщины родили (Impact Factor: 4.590).

Shoji Kaku et al (2010) представили исследование, отражающее более высокую 5-летнюю выживаемость - до 72.9% больных плоскоклеточным РШМ и до 50% аденокарциномой ШМ, после неoadъювантной внутриартериальной химиотерапии препаратами платины больных IIВ-IIIВ стадии (Impact Factor: 1.269).

Каприн А.Д., Новикова Е.Г., Рерберг А.Г., Чулкова О.В., Мальцагова Х.Р.. Регионарная химиотерапия: современный подход в лечении местно-распространенного рака шейки матки. Онкогинекология № 3. – 2019.С51-60. Импакт-фактор 0,728.

Кайрбаев М.Р. (2009) доказал обоснованную значимость методики, отражающуюся в уменьшении частоты метастазирования и повышении показателей безрецидивной продолжительности жизни.

Смоланка И.И., Скляр С.Ю., Иванкова О.М., Костриба О.И., Кротевич М.С., Скорода Л.В. Эффективность неoadъювантной внутриартериальной полихимиотерапии у больных раком молочной железы. Лечебный патоморфоз. Клиническая онкология №2(10), 2013 С1-6.. Импакт-фактор 0.289.

Кайрбаев М.Р. Факторы прогноза местно-распространенного рака шейки матки. Сибирский онкологический журнал. №4, 2009. С32-35. Импакт-фактор 0.124.

O Ikeda, N Mizukami, Y Murata, A Arakawa, H Katabuchi, H Okamoto, T Yasunaga, A Tsunawaki, Y Yamashita. Randomized comparison of intra-arterial chemotherapy versus intra-arterial chemotherapy and gelfoam embolization for treatment of advanced cervical carcinoma. Cardiovasc Intervent Radiol 2005 Nov-Dec; 28(6):736-43; Impact Factor :2.071.

Qi Lu, Yunhe Zhang, Shuzhen Wang, Shuli Guo, Hongyan Guo, Zhenyu Zhang, Chongdong Liu. Neoadjuvant intra-arterial chemotherapy followed by total laparoscopic radical trachelectomy in stage IB1 cervical cancer. Fertil Steril 2014 Mar 16;101(3):812-7. Epub 2014 Jan 16. Impact Factor: 4.590

Shoji Kaku, Kentaro Takanashi, Yoshitaka Murakami, Shirou Wakinoue, Tetsuka Nakagawa, Yoshihiko Shimizu, Nobuyuki Kita, Yoichi Noda, Takashi Murakami. Neoadjuvant intraarterial chemotherapy for stage IIB-III B cervical cancer in Japanese women. Experimental and Therapeutic Medicine 1: 651-655, 2010; Impact Factor: 1.269

Kigawa J Minagawa Y Itamochi H Kanamori Y Ishihara H Terakawa N. Platinum concentrations in uterus and serum after internal iliac arterial infusion of platinum compounds in rabbits. Obstetrics and gynecology 86:2 1995 Aug pg 265-8, Impact Factor: 5.175.

Chunlin Chen, et al (2009) Wei Wang, Hongzhen Zhou, Jingsong Huang, Ping Liu, Tianrong Song, Minghui Sun. Pharmacokinetic comparison between systemic and local chemotherapy by carboplatin in dogs. Reprod Sci 2009 Nov 5;16(11):1097-102. Epub 2009 Aug 5, Impact Factor: 2.230.

9. Иные сведения, связанные с разработкой метода

III Цели и задачи клинического применения метода.

10. Детальное описание целей и задач клинического применения метода.

Цель: представить результаты эффективности лечения больных раком шейки матки II-III стадии путем применения комбинированной суперселективной химиотерапии препаратами платины в сочетании с системным введением таксанов.

Задачи метода:

- 1) Представить результаты эффективности лечения данным методом неoadъювантной суперселективной химиотерапии первично нерезектабельных больных раком шейки матки II-III стадии.
- 2) Подготовить клинические рекомендации и протокол лечения для применения в медицинских учреждениях Российской Федерации.

IV. Дизайн клинического применения метода.

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

В настоящее время мировой опыт применения регионарной химиотерапии опухолей шейки матки сравнительно мал, но анализ литературы и собственный опыт свидетельствуют, о целесообразности более широкого изучения, внедрения и дальнейшей разработки данной методики. Подтверждением безопасности могут служить международные рекомендации по лечению рака головы и шеи с применением суперселективного введения препаратов платины Clinical Practice Guidelines Head and Neck Cancer Saskatchewan Cancer Agency, May 2015.

12. Описание дизайна клинического применения метода включает в себя:

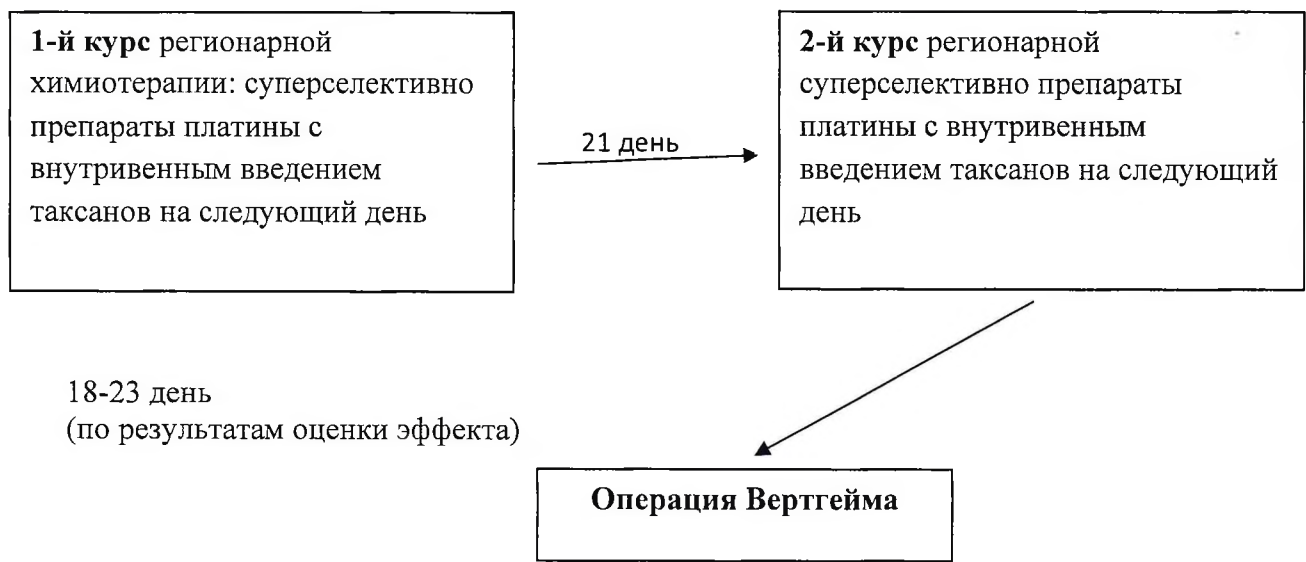
12.1. Указание основных и дополнительных (при наличии) параметров, которые будут оцениваться в ходе клинического применения метода.

В ходе внедрения метода будут оцениваться непосредственный эффект неоадьювантной химиотерапии с применением суперселективной химиотерапии путем определения основных параметров – осмотр гинеколога, определение общеклинических и биохимических гематологических показателей, определение размера опухоли, а также дополнительных - определения степени лечебного патоморфоза в образце ткани, полученной путем трепанбиопсии или в послеоперационном материале.

12.2 Описание дизайна метода клинического применения.

Ожидаемая продолжительность участия пациентов в клинической апробации – 36 месяцев. Больные будут проходить лечение комбинированным методом по следующей схеме: 2 курса суперселективной химиотерапии препаратами платины с внутривенным введением таксанов на следующий день - системно. Интервал между курсами 21 день. Далее хирургический этап.

Период последующего наблюдения не предусмотрен. В рамках протокола клинической апробации метода планируется лечение 100 больных.



12.3. Описание метода, инструкции по его проведению.

Регионарная внутриаартериальная химиотерапия

В рентгенооперационной под местной анестезией по методу Селдингера – пунктируется подмышечная артерия (допустим доступ через бедренную артерию), устанавливается интродюссер. По проводнику диагностический катетер устанавливается в устье маточной артерии бассейна внутренней подвздошной артерии. Выполняется селективная ангиография, подтверждение селективности установки катетера. Далее через систему автоматической подачи лекарственно-диагностических средств выполняется суперселективная химиоинфузия препарата платины в дозировке 75 мг/м² растворенного в 400 мл раствора 0,9% хлорида натрия со скоростью 5 мл/мин. – 200 мл.

По окончании химиоинфузии катетер переустанавливается по аналогичной методике в контр-латеральную маточную артерию. Через систему автоматической подачи лекарственно-диагностических средств выполняется суперселективная химиоинфузия препарата платины в дозировке 75 мг/м² растворенного в 400 мл раствора хлорида натрия со скоростью 5 мл/мин. – 200 мл.. Удаление катетера, удаление интродюссера, мануальный гемостаз, давящая асептическая повязка.

Перед и после суперселективной химиотерапии выполняется гипергидратация с целью профилактики нефротоксичности по схеме: 1,0 л хлорида натрия, с добавлением 20 ммоль хлорида калия, в общем объеме 2,0 л..

Введение таксанов выполняется на следующий день внутривенно капельно.

Запланировано проведение 2 курсов полихимиотерапии с последующим выполнением оперативного вмешательства.

Оперативное лечение

Возможность и тактика хирургического лечения будет определяться с учетом ответа на химиотерапию и степенью местной распространенности опухоли. Для оценки последней будет использован комплекс методов исследования включающий R-графия, УЗТ, КТ, МРТ,

гинекологический осмотр. При соответствии показаний будет выполняться расширенная экстирпация матки с придатками или с транспозицией яичников (операция Вертгейма).

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

Продолжительность лечения пациента, включая все периоды клинической апробации составляют 2 месяца.

12.5. Перечень данных, регистрируемых непосредственно в индивидуальной регистрационной карте пациента и рассматриваемых в качестве параметров, указанных в пункте 12.1 настоящего Протокола.

Индивидуальной регистрационной картой будет история болезни и амбулаторная карта пациентки.

Исследуемые параметры:

1. УЗИ печени, брюшной полости, малого таза: определение объема опухоли, эхоструктуры органов брюшной полости;
2. МРТ малого таза: определение объема опухоли и взаимосвязь с соседними анатомическими структурами;
3. Осмотр гинекологом: визуальный контроль состояния шейки матки;
4. Общий анализ крови: контроль гематотоксичности;
5. Биохимический анализ крови: контроль гепатотоксичности, нефротоксичности;
6. Контроль уровня онкомаркеров: SCC, CA-125, HE4.
7. Гистологическое исследование: в полном объеме с определением степени лечебного патоморфоза.

V. Отбор и исключение пациентов, участвующих в клиническом применении метода.

13. Критерии включения пациентов.

В процесс лечения будут включены больные нерезектабельным раком шейки матки II-III стадии, которым показано проведение предоперационной химиотерапии, при наличии: подтверждения диагноза гистологическим, клиническим и лучевыми методами диагностики; согласие больной на лечение и участие в исследовании

14. Критерии невключения пациентов.

Наличие выраженной сопутствующей патологии (сердечно-сосудистой патологии, сахарного диабета, печеночно-почечной недостаточности, язвенной болезни желудка,

коагулопатия и пр.); специальное лечение данного заболевания, проведенное ранее; отказ больной на предложенный метод лечения

15. Критерии исключения пациентов (т.е. основания прекращения применения метода), а также процедуры, определяющие:

Пациенты исключаются сразу при выявлении осложнений, возникших в результате проводимого по программе специального лечения; несоблюдения сроков проведения лечения (в связи с осложнениями или техническими обстоятельствами); изменения методики лечения; диагностической ошибки в определении распространенности процесса, выявившаяся в процессе лечения.

После купирования признаков осложнения больного продолжают лечить и наблюдать в соответствие со стандартами РФ без дополнительного специального наблюдения.

VI. Медицинская помощь в рамках клинического применения метода.

16. Вид, профиль и условия оказания медицинской помощи.

Клиническая апробация выполняется в условия плановой госпитализации в стационар.

Рентгенохирургический этап выполняется в условиях операционной отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения.

Хирургический этап – в отделении онкогинекологии.

Системное введение химиопрепарата – в отделении лекарственной терапии опухолей.

17. Названия медицинских услуг (работ) согласно лицензии на медицинскую деятельность.

- Артериография тазовых органов, суперселективная катетеризация афферентных артерий, химиотерапия.

- Операция - расширенная экстирпация матки с придатками или с транспозицией яичников.

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

Наименование лекарственного препарата	Дозировка на 1 применение	Кратность применения
Цисплатин (75 мг/м ²) 0,5мг/мл – 100 мл внутриартериально	300 мл	2
Паклитаксел (175 мг/м ²) 6мг/мл – 16,7 мл внутривенно	50,1 мл	2
Раствор хлорида натрия 0,9% 500 мл внутривенно	2500 мл	2
Контрастный препарат Йодиксанол 370мг/йода 100мл внутриартериально	200 мл	2

Лидокаин 10% 2мл подкожно	8 мл	2
Ондансетрон 2мг/мл - 4 мл внутримышечно	20 мл	2
Клемастин 1мг/мл - 2мл внутривенно	10 мл	2
Апрепитант 125 мг + 2x80 мг энтериально	1 капсул	2

Названия медицинских изделий, в том числе имплантируемых в организм человека:

1. Пункционная игла
2. Интродюссер
3. Катетер диагностический
4. Проводник «прямой/изогнутый»
5. Проводник с гидрофильным покрытием
6. Микрокатетер
7. Микропроводник
8. Линия высокого давления для внутриартериального введения химиопрепарата
9. Устройство для капельного введения паклитаксела
10. Устройство для капельного введения инфузионных растворов
11. Кубитальный катетер
12. Шприц для инъекций
13. Перевязочный материал
14. Устройство для закрытия места пункции
15. Проводник J

VII. Оценка эффективности

19. Перечень параметров эффективности.

1. определение общеклинических и биохимических гематологических показателей;
2. определение размера опухоли (клинически, УЗИ малого таза, МРТ);
3. определение резектабельности опухолевого процесса;
4. определения степени лечебного патоморфоза в образце ткани, полученной путем трепанбиопсии или в послеоперационном материале;
5. определение уровня онкомаркеров SCC, CA-125, HE4.

19.1 Метод, применяющийся в клинической практике, для сравнительного анализа.

Для сравнительного анализа эффективности апробируемого метода лечения, полученные данные будут сопоставлены с данными, полученными при выполнении неoadъювантной системной химиотерапии (с внутривенным введением препаратов цисплатин 75 мг/м² и

паклитаксел 175 мг/м² – 2 курса) больных нерезектабельным раком шейки матки II-III стадии. Неoadьювантная системная химиотерапия относится к стандартам лечения и отражена в национальных практических рекомендациях по лечению рака шейки матки (DOI: 10.18027 / 2224-5057-2019-9-3s2-203-217).

20. Перечень критериев дополнительной ценности

1. оценка нефротоксичности методом статической нефросцинтиграфии;
2. оценка гематологической токсичности – общий анализ крови.

21. Методы и сроки оценки, регистрации, учета и анализа параметров эффективности:

1. Общий анализ крови – перед началом каждого курса химиотерапии.
2. Биохимический анализ крови – перед началом каждого курса химиотерапии.
3. Серологические исследования (1 раз в 30-дневный период лечения).
4. Коагулограмма – перед началом каждого курса химиотерапии.
5. Определение онкомаркеров SCC, CA-125, HE4 перед началом лечения и после проведения химиотерапии, через 14 дней.
6. Клинические инструментальные исследования (оценка эффективности лечения):
 - ЭКГ – и по показаниям ЭхоКГ
 - МРТ малого таза (2 исследования) перед началом лечения и после проведения химиотерапии, через 14 дней;
 - УЗИ брюшной полости, малого таза (2 исследования) перед началом лечения и после завершения суперселективной химиотерапии.
 - УЗИ сосудов нижних конечностей перед началом лечения и после проведения химиотерапии, через 14 дней;
 - КТ и МРТ грудной, брюшной полости – по показаниям.
 - Статическая нефросцинтиграфия – перед началом лечения и после завершения суперселективной химиотерапии.
7. Осмотр гинеколога.
8. Регистрационная карта (приложение 2).

VIII. Статистика

22. Описание статистических методов, которые предполагается использовать на промежуточных этапах анализа клинического применения метода и при его окончании. Уровень значимости применяемых статистических методов.

Анализ результатов планируемого исследования будет проведен в соответствии со стандартными алгоритмами вариационной статистики с помощью пакета программ

Statistica 10. Access 2007. Для анализа связи между парами показателей, представленных только числовыми величинами, будут использованы методы корреляционного анализа: линейная корреляция Пирсона, нелинейный коэффициент корреляции Спирмена и критерий Стьюдента. Уровень значимости применяемых статистических методов $< 0,05$.

23. Планируемое количество пациентов, которым будет оказана медицинская помощь с целью доказательной эффективности применяемого метода. Обоснование численности пациентов, включая расчеты для обоснования статистической мощности и клинической правомерности.

Планируется лечение 100 пациентов. Данная клиническая апробация проводится для оценки клинической эффективности применения неoadьювантного внутриартериального введения химиопрепарата с целью улучшения результатов радикального лечения больных раком шейки матки. Оценка эффективности применения данного метода будет основана на сопоставлении полученных данных лечения апробируемым методом с данными, полученными при лечении методом системного неoadьювантного введения химиопрепаратов (сравнительный метод).

Для расчета размеров выборки, необходимой и достаточной для достижения запланированного размера эффекта (частота достижения клинического результата 90% в группе вмешательства и 70% в группе сравнения) используется онлайн калькулятор <http://www.sealedenvelope.com/power/binary-superiority/>. С целью достижения уровня значимости 0,05 и мощности 90%, полученного 90%-го результата в группе вмешательства и 70%-го результата в группе сравнения – размер выборки для каждой группы должен быть не менее 100 пациентов. Таким образом, в ходе проведения клинической апробации общее количество пациентов группы вмешательства и в группе сравнительного метода должно быть не менее 200. Предполагается включение в группу вмешательства клинической апробации 20 пациентов в 2020 году, 40 пациентов в 2021 году, 40 пациентов в 2022 году.

IX. Объем финансовых затрат

24. Описание применяемого метода расчета нормативов финансовых затрат.

Для расчета устанавливаются следующие группы затрат:

1. Прямые затраты – нормативные затраты, непосредственно связанные с оказанием государственной услуги (выполнением работы);

2. Общехозяйственные расходы – нормативные затраты на общехозяйственные нужды, которые невозможно отнести напрямую к нормативным затратам, непосредственно

связанным с оказанием государственной услуги (выполнением работы).

1.1. В составе прямых затрат, непосредственно связанных с оказанием государственной услуги (выполнением работы), учитываются следующие группы затрат:

- нормативные затраты на оплату труда и начисления на выплаты по оплате труда персонала, принимающего непосредственное участие в оказании государственной услуги (выполнении работы);

- нормативные затраты на приобретение материальных запасов, потребляемых в процессе оказания государственной услуги (выполнения работы);

- иные нормативные затраты, непосредственно связанные с оказанием государственной услуги (выполнением работы).

1.2. Нормативные затраты на оплату труда и начисления на выплаты по оплате труда определяются исходя из потребности в количестве персонала по категориям с учетом норм труда в человеко-часах в соответствии с действующей системой оплаты труда.

1.3. Нормативные затраты на пополнение материальных запасов включают в себя затраты на приобретение материальных запасов, непосредственно используемых для оказания государственной услуги (выполнения работы).

1.4. Иные нормативные затраты, непосредственно связанные с оказанием государственной услуги (выполнением работы), определяются исходя из фактических объемов потребления услуг (работ) за прошлые годы.

2.1. В составе затрат на общехозяйственные нужды учитываются следующие подгруппы затрат:

- нормативные затраты на коммунальные услуги (за исключением нормативных затрат, отнесенных к нормативным затратам на содержание имущества);

- нормативные затраты на содержание объектов недвижимого имущества, закрепленного за учреждением на праве оперативного управления или приобретенным учреждением за счет средств, выделенных ему учредителем на приобретение такого имущества, а также недвижимого имущества, находящегося у учреждения на основании договора аренды, эксплуатируемого в процессе оказания государственных услуг (выполнения работ);

- нормативные затраты на содержание объектов особо ценного движимого имущества, закрепленного за учреждением или приобретенным учреждением за счет средств, выделенных ему учредителем на приобретение такого имущества, непосредственно используемых для оказания государственной услуги (выполнения работы);

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

(выполнении работы) (административно-управленческого, административно-хозяйственного, вспомогательного и иного персонала, не принимающего непосредственное участие в оказании государственной услуги (выполнении работы);

- затраты на общехозяйственные нужды.

2.2. Нормативные затраты на коммунальные услуги определяются обособленно по видам энергетических ресурсов, исходя из фактических объемов потребления коммунальных услуг за прошлые годы с учетом изменений в составе используемого при оказании государственных услуг (выполнении работ) особо ценного движимого и недвижимого имущества:

- нормативные затраты на холодное водоснабжение и водоотведение;
- нормативные затраты на горячее водоснабжение;
- нормативные затраты на теплоснабжение - в размере 50 процентов общего объема затрат на оплату указанного вида коммунальных платежей;
- нормативные затраты на электроснабжение - в размере 90 процентов общего объема затрат на оплату указанного вида коммунальных платежей.

2.3. Нормативные затраты на содержание недвижимого имущества включают в себя следующие группы затрат:

- нормативные затраты на эксплуатацию системы охранной сигнализации и противопожарной безопасности;
- нормативные затраты на содержание прилегающих территорий в соответствии с утвержденными санитарными правилами и нормами;
- прочие нормативные затраты на содержание недвижимого имущества.

2.4. Нормативные затраты на содержание особо ценного движимого имущества включают в себя следующие группы затрат:

- нормативные затраты на техническое обслуживание и текущий ремонт объектов особо ценного движимого имущества;
- нормативные затраты на материальные запасы, потребляемые в рамках содержания особо ценного движимого имущества, не отнесенные к нормативным затратам, непосредственно связанным с оказанием государственной услуги;
- нормативные затраты на обязательное страхование гражданской ответственности владельцев транспортных средств;
- прочие нормативные затраты на содержание особо ценного движимого имущества.

2.5. Нормативные затраты на оплату труда и начисления на выплаты по оплате труда работников учреждения, которые не принимают непосредственного участия в оказании государственной услуги (выполнении работы) (административно-управленческого,

административно-хозяйственного, вспомогательного и иного медицинского и немедицинского персонала, не принимающего непосредственного участия в оказании государственной услуги (выполнении работы), определяются, исходя из потребности в соответствующих подразделениях и работниках, с учетом норм труда, в соответствии с действующей системой оплаты труда.

При оказании нескольких государственных услуг (выполнении работ) распределение затрат на общехозяйственные нужды осуществляется пропорционально фонду оплаты труда персонала, непосредственно участвующего в оказании государственной услуги (выполнении работы).

25. Согласно предварительному расчету, норматив финансовых затрат на основании разработанных медико-экономических стандартов оказания медицинской помощи в рамках клинической апробации на 1 пациента составляет 767,42 тыс. рублей (из расчета 1,8 м2):

Код услуги	Наименование услуги	Кол-во услуг	Кратность выполнения услуги
	Перечень медицинских услуг:		
	Анализ материала, статистическая обработка материала, написание отчета (2 научных сотрудников)	1	1
V01.069.006	Консультация руководителя отделения	1	3
V01.027.001	Прием (осмотр, консультация) врача-онколога первичный	1	1
V01.027.002	Прием (осмотр, консультация) врача-онколога повторный	1	3
V02.069.004	Оформление документации на госпитализацию	1	1
V01.027.006	Койко-день (с размещением в 3,4х-местной палате стационара) с питанием	1	3
A16.20.063.030	Экстирпация матки с придатками комбинированная с использованием видеоэндоскопических технологий	1	1
A16.30.081.004	Регионарная внутриартериальная химиотерапия (4 категория сложности)	1	2
V01.003.004.023	Анестезиологическое пособие № 11 (Мультимодальная общая внутривенная анестезия, до 1 часа)	1	1
V01.003.001	Осмотр (консультация) врачом-анестезиологом-реаниматологом	1	1
V03.016.002	Общий (клинический) анализ крови	1	6
V03.005.006	Коагулограмма (ориентировочное исследование системы гемостаза) развернутая, 5 показателей (АЧТВ, ПВ+МНО, ТВ, ФГ, РФМК)	1	1
V03.016.004	Анализ крови биохимический общетерапевтический (билирубин общий, общий белок, АЛТ, АСТ, глюкоза, мочевины, креатинин, щелочная фосфатаза, калий, натрий)	1	3

A05.10.006	Регистрация электрокардиограммы	1	1
A05.10.004	Расшифровка, описание и интерпретация электрокардиографических данных	1	1
A06.09.005.002	Компьютерная томография органов грудной полости с внутривенным болюсным контрастированием	1	1
A04.30.010	Ультразвуковое исследование органов малого таза	1	2
A05.30.014	Магнитно-резонансная томография органов малого таза с внутривенным контрастированием	1	2
A04.16.001	Ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное)	1	2
A04.12.001.010	Ультразвуковая доплерография артерий нижних конечностей (две конечности)	1	1
A09.05.298	Исследование уровня антигена плоскоклеточной карциномы SCC в крови	1	2
A09.05.202	Исследование уровня антигена аденогенных раков СА 125 в крови	1	2
A09.05.300	Определение секреторного белка эпидидимиса человека 4 (HE4) в крови	1	2
A11.12.009	Взятие крови из периферической вены	1	4
A07.28.004	Ангиофлюорография	1	2
A08.30.046.011	Полное изготовление препаратов и исследование операционного материала (от 6 до 10 кусочков)	1	1
V03.003.005.002	Нахождение больного в реанимации после стандартного хирургического вмешательства	1	1

Перечень используемых лекарственных препаратов:			
Наименование лекарственного препарата	Дозировка на 1 применение	Кратность применения	Стоимость
Цисплатин 0,5мг/мл – 100 мл	300 мл	2	3 045,00
Паклитаксел 6мг/мл – 16,7 мл	50,1 мл	2	12 625,20
Раствор хлорида натрия 0,9% 500 мл	2500 мл	2	289,20
Контрастный препарат Йодиксанол 370мг/йода 100мл	200 мл	2	8 770,52
Лидокаин 10% 2мл	8 мл	2	32,00
Ондансетрон внутримышечно 2мг/мл - 4 мл	20 мл	2	277,20
Клемастин внутривенно 1мг/мл - 2мл	10 мл	2	876,00
Апрепитант энтерально 125 мг +2x80 мг	1 капс	2	3 246,92

Перечень используемых медицинских изделий:			
Наименование расходного материала	Кол-во	Кратность применения	Стоимость
Интродюсер	2	1	3 046,40

Проводник	2	1	3 344,00
Микрокатетер	2	1	79 600,00
Микропроводник	2	1	66 150,00
Проводник J	1	1	10 234,33
Гидрофильный проводник	2	1	7 644,00
Катетер диагностический	2	1	4 138,00
Пункционная игла	2	1	611,10
Халат операц. Стерильный	8	1	4 147,52
Перчатки стерильные	8	1	476,00
Простынь операционная стерильная	2	1	201,68
Простынь операционная нестерильная	2	1	30,00
Пакеты на пульт управления	8	1	10 813,14
Пакеты на защиту	8	1	39 703,30
Шприц 20 мл	12	1	104,28
Бинт широкий	6	1	1 287,00
Салфетки 10x10 шт	6	1	13,86
Шприц в инфузионный насос	2	1	481,92
Система для капельниц	8	1	1 845,94
Катетер кубитальный	8	1	21 032,00
Троакары лапароскопические 10 мм	4	1	26 616,12
Игла ВЕРЕША	1	1	1 704,00
УЗ-ножницы к Гармоник-скальпелю	1	1	30 977,32
Чехол к лапароскопическому УЗ-датчику	1	1	422,13
Зажимы	3	1	22 499,52
Клипсы	6	1	1 063,74
Биполярный инструмент Атлас к аппарату Liga Sure 10 мм	1	1	15 618,82
Линейный аппарат TLS 75+1 кассета	1	1	17 588,76
Эндоскопический артикуляционный аппарат ATW 45	1	1	8 719,15

**Расчет стоимости 1 пациента по протоколу
клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и
реабилитации**

Наименование расходов	Сумма (тыс. руб.)
1. Затраты на оплату труда с начислениями на выплаты по оплате труда работников, непосредственно связанных с оказанием медицинской помощи по каждому протоколу клинической апробации	151,91
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,	527,14

потребляемых (используемых) в рамках оказания медицинской помощи по каждому протоколу клинической апробации	
3. Иные затраты, непосредственно связанные с реализацией протокола клинической апробации	
4. Затраты на общехозяйственные нужды (коммунальные услуги, расходы на содержание имущества, связь, транспорт, оплата труда с начислениями на выплаты по оплате труда работников, которые не принимают непосредственного участия в реализации протокола клинической апробации)	88,37
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	30,93
Итого:	767,42

**Расчет стоимости по протоколу
клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и
реабилитации по годам**

Год	Количество пациентов	Итоговая сумма (тыс. руб.)
2020	20	15 348,40
2021	40	30 696,80
2022	40	30 696,80

Генеральный директор
ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России
Академик РАН, профессор



А.Д. Каприн

**Согласие на опубликование протокола клинической апробации на
официальном сайте Министерства в сети «Интернет»**

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации дает согласие на опубликование протокола клинической апробации № _____ «Лечение больных раком шейки матки II-III стадии методом неoadьювантной комбинированной химиотерапии с использованием суперселективного введения препаратов платины» в сети «Интернет» на официальном сайте Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Генеральный директор
ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России

А.Д. Каприн



**Индивидуальная регистрационная карта наблюдения пациента в рамках
клинической апробации метода**

ИНДИВИДУАЛЬНАЯ РЕГИСТРАЦИОННАЯ КАРТА ПАЦИЕНТА,

«Лечение больных раком шейки матки II-III стадии методом неоадьювантной комбинированной химиотерапии с использованием суперселективного введения препаратов платины»

Индивидуальный идентификационный код пациента

В формате: порядковый номер (001,002,003 ит.д) – Инициалы (первые буквы в порядке ФИО)

			-			
--	--	--	---	--	--	--

Дата обследования (дд\мм\гг)

--	--	--	--	--	--	--	--

Дата подписания информированного согласия (дд\мм\гг)

--	--	--	--	--	--	--	--

ОСНОВНОЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ И ДАТА УСТАНОВКИ ДИАГНОЗА

	_ _ \ _ _ \ _ _ _ _ дд \ мм \ гггг
--	---------------------------------------

ДЕМОГРАФИЧЕСКИЕ И ФИЗИКАЛЬНЫЕ ДАННЫЕ

Пол М / Ж

Рост _____ см

Вес _____ кг

Перед началом лечения

Осмотр гинекологом (описание первичного очага, размеры, подвижность, плотность, взаимосвязь с соседними органами)

1. **Общеклинические показатели крови:**

- эритроциты
- лейкоциты
- тромбоциты

- гемоглобин
- 2. Биохимические показатели крови
 - креатинин
 - мочевины
 - АСТ
 - АЛТ
 - С-реактивный белок
- 3. Коагулограмма
 - МНО
 - АЧТВ
 - протромбин
- 4. Анализ крови на онкомаркеры: SCC, CA-125, HE4.
- 5. Общий анализ мочи
- 6. МРТ малого таза перед лечением:
 - размер первичного очага
 - инфильтрация параметральной клетчатки
 - распространение на тело матки
 - состояние яичников
 - размеры и наличие метастазов в регионарных лимфоузлах
- 7. УЗИ брюшной полости и малого таза:
 - размер ЧЛС
 - размер шейки матки
 - инфильтрация параметральной клетчатки
 - размеры и наличие метастазов в регионарных лимфоузлах
- 8. Статическая нефросцинтиграфия
- 9. КТ органов грудной клетки
- 10. Цистоскопия
- 11. Ректороманоскопия

Между внутриаартериальной химиотерапией

Осмотр гинекологом (описание первичного очага, размеры, подвижность, плотность, взаимосвязь с соседними органами)

- 1. Общеклинические показатели крови:
 - эритроциты
 - лейкоциты
 - тромбоциты
 - гемоглобин
- 2. Биохимические показатели крови
 - креатинин
 - мочевины
 - АСТ
 - АЛТ
 - С-реактивный белок
- 3. Коагулограмма
 - МНО
 - АЧТВ
 - протромбин

Через 14 дней после 2-го курса внутриартериальной химиотерапии

Осмотр гинекологом (описание первичного очага, размеры, подвижность, плотность, взаимосвязь с соседними органами)

1. **Общеклинические показатели крови:**

- эритроциты
- лейкоциты
- тромбоциты
- гемоглобин

2. **Биохимические показатели крови**

- креатинин
- мочевины
- АСТ
- АЛТ
- С-реактивный белок

3. **Коагулограмма**

- МНО
- АЧТВ
- протромбин

4. **Анализ крови на онкомаркеры: SCC, CA-125, HE4.**

5. **Общий анализ мочи**

6. **МРТ малого таза перед лечением:**

- размер первичного очага
- инфильтрация параметральной клетчатки
- распространение на тело матки
- иное:

7. **УЗИ брюшной полости и малого таза:**

- размер ЧЛС
- размер шейки матки
- инфильтрация параметральной клетчатки
- размеры и наличие метастазов в регионарных лимфоузлах

8. **Статическая нефросцинтиграфия**