

**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	Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации
2.	Адрес места нахождения организации	249031, Калужская обл., г. Обнинск, ул. Маршала Жукова, д. 10
3.	Контактные телефоны и адреса электронной почты	тел. +7(495)945-80-20, факс +7(495)945-80-20, E-mail: mrrc@mrrc.obninsk.ru
4.	Название предлагаемого для клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации	Радиоэмболизация с использованием микросфер, содержащих радионуклид иттрий-90 при гепатоцеллюлярном раке
5.	Число пациентов, необходимое для проведения клинической апробации	2021 – 20 2022 – 20 Всего: 40

Приложение:

1. Протокол клинического внедрения метода на 15 л.
2. Индивидуальная регистрационная карта наблюдения пациента в рамках клинического внедрения метода на 8 л.
3. Согласие на опубликование протокола клинического внедрения метода на официальном сайте Министерства в сети «Интернет» на 1 л.

**Генеральный директор
ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России
академик РАН**

« _____ » _____ 2020 г.



А.Д. Каприн

**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)

«Радиоэмболизация с использованием микросфер, содержащих радионуклид иттрий-90 при гепатоцеллюлярном раке».

2. Наименование и адрес федеральной медицинской организации разработавшей протокол клинической апробации

Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Научный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России). 249031, Российская Федерация, Калужская область, г. Обнинск, ул. Маршала Жукова, д. 10

3. Фамилия, имя, отчество и должность лиц, уполномоченных от имени федеральной медицинской организации подписывать протокол клинической апробации и поправки к нему.

Каприн Андрей Дмитриевич – генеральный директор ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России;

Иванов Сергей Анатольевич – директор МРНЦ им. А. Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России;

II. Обоснование клинической апробации метода лечения

4. Аннотация метода.

Гепатоцеллюлярный рак (ГЦР) по частоте составляет около 85% от всех первичных злокачественных опухолей печени. В большинстве стран мира отмечается рост заболеваемости и смертности от первичного рака печени. В Российской Федерации по состоянию на 2018 г. проживали более 8 тыс. больных с таким диагнозом, при этом у 42—73% из них заболевание выявлено на IV стадии заболевания.

В настоящее время основным методом лечения первичного рака печени остается хирургическое лечение. При невозможности хирургического лечения в связи с выраженными сопутствующими заболеваниями или распространенностью опухолевого процесса применяются локальные методы лечения, такие как химиоэмболизация печеночных артерий (ХЭПА), радиочастотная абляция (РЧА); чрескожное введение этанола; криотерапия; микроволновая коагуляция и др.

Радиоэмболизация (РЭ) – относительно новый метод внутрисосудистой терапии, заключающийся во внутриартериальном селективном введении стеклянных или резиновых микросфер, содержащих иттрий-90. Микросферы локализуются в пределах

сосудистой сети опухолей и обеспечивают облучение окружающей ткани новообразований.

Начиная с 1977 года в мире активно шли клинические испытания микросфер, содержащих иттрий-90. И лишь в 2004 г. FDA США санкционировала клиническое использование стеклянных микросфер, содержащих иттрий-90 для лечения ГЦР и метастазов колоректального рака в печень.

РЭ при ГЦР – это безопасный и высокоэффективный метод локального лечения, что подтверждают многочисленные исследования разных авторов. Согласно последним рекомендациям ESMO, выпущенным в 2018 году, радиоэмболизация является альтернативным методом лечения при стадиях 0-C по Барселонской системе стадирования (BCLC – Barcelona Clinic Liver Cancer) (III, C), но не рекомендуется использовать ее в качестве терапии первой линии у пациентов с промежуточной и распространенной стадиями (I, E).

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

Рост заболеваемости ГЦР и высокие показатели запущенности по этому заболеванию обуславливают поиск современных и эффективных средств его лечения. В Российской Федерации по состоянию на 2019 г. проживали более 8 тыс. больных с таким диагнозом, при этом 42—73% диагнозов было поставлено на IV стадии заболевания. Частота ответа на стандартную терапию у этих больных не превышает 20%, а общая выживаемость составляет 6—11 мес. Поиск новых методов лечения данной патологии – основная задача современной онкологии. Внедрение в клиническую практику предлагаемого метода позволит не только увеличить продолжительность жизни больных, но и улучшит качество их жизни. Таким образом, внедрение радиоэмболизации печени в рутинную практику является клинически и экономически выгодным.

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

Впервые в России, на достаточном количестве больных, будет апробирован метод радиоэмболизации печени с использованием микросфер, содержащих радионуклид иттрий-90 при гепатоцеллюлярном раке. В отличие от других методов лечения (как системных, так и эндоваскулярных), радиоэмболизация обладает высокой точностью и эффективностью воздействия, безопасна, легко переносится больным и может выполняться у химиорезистентных больных.

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

Осложнения после радиоэмболизации встречаются довольно редко (около 5 % случаев) и делятся на следующие типы.

Наиболее частый тип – постэмболизационный синдром, сопровождающийся слабостью, болью в области живота, тошнотой.

Осложнения, обусловленные манипуляциями на сосудах: обширная гематома в области пункции, формирование ложной аневризмы бедренной артерии, диссекция печеночной артерии проводником или катетером.

Осложнения, связанные с нецелевым экстрапеченочным введением микросфер: при попадании микросфер в легкие через артериовенозные шунты – пневмониты, в желудочные артерии (острая язва желудка), желудочно-двенадцатиперстную и

поджелудочно-двенадцатиперстную артерии (острый панкреатит), пузырную артерию (острый холецистит), нижнюю диафрагмальную артерию (плеврит, ателектаз легкого), межреберные артерии.

8. Ссылки на литературные источники.

1) Каприна А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В., ред. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ НМИРЦ Минздрава России; 2017.

2) Базин И.С., Бредер В.В., Виршке Э.Р., Горбунова В.А., Долгушин Б.И., Косырев В.Ю., Кукушкин А.В., Макаров Е.С., Мороз Е.А., Нечушкин М.И., Патютко Ю.И., Поляков А.Н., Сагайдак И.В., Сергеева О.Н., Файнштейн И.А. Клинические рекомендации по диагностике и лечению больных раком печени и внепеченочных желчных протоков. М.: Общероссийский союз общественных объединений, Ассоциация онкологов России; 2014.

3) Гранов А.М., Таразов П.Г., Гранов Д.А. и др. Современные тенденции в комбинированном хирургическом лечении первичного и метастатического рака печени. *Анналы хирургической гепатологии*. 2002; 7 (2): 9—17.

4) Таразов П.Г., Поликарпов А.А., Иванова А.А. Артериальная радиоэмболизация злокачественных опухолей печени стеклянными микросферами иттрия-90: первый опыт. *Диагностическая и интервенционная радиология*. 2014;8:59-66.

5) Антрощенко Г.Н., Сигаев В.Н. Стеклообразные микрошарики и их применения в ядерной медицине (обзор). *Стеклои керамика*. 2015;11:3-12, <https://doi.org/10.1007/s10717-016-9797-8>

6) Vogel A, Cervantes A, Chau I, Daniele B, Llovet J, Meyer T, Nault J -C, Neumann U, Ricke J, Sangro B, Schirmacher P, Verslype C, Zech C J, Arnold D, Martinelli E, ESMO Guidelines Committee; Hepatocellular carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, *Annals of Oncology*, Volume 29, Issue Supplement_4, 1 October 2018, Pages iv238–iv255, <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy308>.

7) Fidelman N, Kerlan R, Hawkins R, Taylor A, Kohi M, Kolli K, Bergsland E, Kelley R, Ko A, Korn W, McWhirter R, Luan J, Venook A. 90Y glass microspheres for the treatment of unresectable metastatic liver disease from chemotherapyrefractory gastrointestinal cancers: a pilot study. *J Gastrointest Cancer*. 2014;45(2):168-180. <https://doi.org/10.1007/s12029-013-9566-7>.

9. Иные сведения, связанные с разработкой метода.

Медицинская помощь в рамках клинической апробации будет проводиться в соответствии с протоколами клинической апробации, GCP и другими утвержденными нормативными актами.

Микросферы, содержащие радионуклид иттрий-90 зарегистрированы на территории РФ. Все пациенты будут подписывать информированное согласие принятого в учреждении образца. На каждого пациента будет заводиться индивидуальная регистрационная карта (история болезни) принятого в учреждении образца, где будут регистрироваться все этапы лечения.

III. Цели и задачи клинической апробации

10. Детальное описание целей и задач клинической апробации.

Цель клинической апробации: Увеличить время до прогрессирования у больных с ГЦР стадии В и С по Барселонской системе стадирования.

Для достижения поставленной цели необходимо решить следующие задачи:

1. Оценить переносимость РЭ у больных с гепатоцеллюлярным раком;
2. Оценить частоту развития ранних и поздних послеоперационных осложнений;
3. Оценить объективный ответ от лечения по критериям оценки ответа солидных опухолей RECIST, EASL и Choi;
4. Оценить результаты лечения на основании показателей выживаемости до прогрессирования.

IV. Дизайн клинической апробации

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

Лучевая терапия при злокачественных опухолях печени применяется с 1960-х годов. Однако использование внешнего облучения приводит к высокому риску поражения здоровой ткани печени. Тем не менее, лучевая терапия показала высокую эффективность при различных опухолевых процессах в печени, что послужило стимулом к попыткам разработать способ локального лучевого воздействия.

Первая публикация по радиоэмболизации печени была сделана в 1964 году Н. Asakura. Японские авторы использовали Липиодол, меченый Йодом-131 (I-131). На основе их разработок было проведено 2 рандомизированных исследования. В первом исследовании сравнивали Липиодол, меченый I-131 с поддерживающей лекарственной терапией у 27 пациентов с многоузловыми или диффузными опухолями и тромбозом воротной вены. Медиана выживаемости была значительно выше у больных, которым выполнялась радиоэмболизация (24 недели против 8, $p < 0,01$). Во втором исследовании сравнивали радиоэмболизацию Липиодолом, меченым I-131 с химиоэмболизацией печени Цисплатином. Всего было обследовано 142 пациента и были получены следующие данные: объективный ответ 57% против 64% и 2-х летняя выживаемость 42% против 38%. Однако клиническое применение радиоэмболизации с использованием Липиодола и I-131 затрудняется рядом обстоятельств, главное из которых – необходимость радиопротекции, требующей, чтобы пациент оставался изолированным в течение первых 7-10 дней после терапии.

Первая публикация о внутриартериальной радиоэмболизации печени стеклянными микросферами, содержащими иттрий-90 является работа I. Ariel и G. Pask, опубликованная в 1967 г. По результатам данного исследования применение радиоэмболизации продлевало выживаемость пациентов на 4,6 месяцев по сравнению с 3,9 месяцев при использовании химиотерапии.

В 1977 году была опубликована работа, посвященная применению полимерных микросфер, содержащих иттрий-90.

Начиная с 1977 года в мире активным темпом шли клинические испытания стеклянных и резиновых микросфер, содержащих иттрий-90. И лишь в 2004 г. FDA (Food and Drug Administration) США санкционировала клиническое использование стеклянных микросфер (Theraspheres, MDS Nordion, Канада) для лечения гепатоцеллюлярного рака и метастазов колоректального рака в печень.

Выбор изотопа иттрий-90 как терапевтического изотопа не случаен. При относительно небольшом среднем пробеге частиц в ткани (2,5 мм, при максимальном в 11 мм), максимальная энергия бета-частиц 2,27 МэВ (средняя энергия 0,937 МэВ), иттрий-90 обладает удобным для логистики и работы периодом полураспада в 64,1 часа. Учитывая

особенность взаимодействия электронов с веществом, подобная длина пробега позволяет минимизировать радиационную нагрузку на здоровые ткани. При этом иттрий-90 является чистым бета-излучателем, без собственной гамма-линии. Основная нагрузка на персонал и окружающих пациента людей, таким образом, определяется тормозным излучением испускаемых электронов. Научное обоснование метода лечения представлено во многих отечественных и зарубежных источниках. Ряд крупных международных организаций, таких как ESMO (European Society for Medical Oncology), ESDO (European Society of Digestive Oncology), NCCN (National Comprehensive Cancer Network) рекомендуют использовать радиоэмболизацию с микросферами, содержащими радионуклид иттрий-90, в качестве метода лечения пациентов с распространёнными опухолями печени или как альтернатива химиоэмболизации, а также в качестве этапа лечения перед резекцией или трансплантацией печени.

В Медицинском радиологическом научном центре им. А.Ф. Цыба – филиале федерального государственного бюджетного учреждения «Научный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации был утвержден и апробирован внутренний протокол исследования, согласно которому пяти больным с ГЦР была выполнена радиоэмболизация печени с использованием микросфер, содержащих радионуклид иттрий-90. Анализ результатов данного протокола показал, что технический успех выполнения операции составил 100%, ни в одном случае не наблюдались признаки постэмболизационного синдрома, в раннем и позднем послеоперационном периоде осложнений не наблюдалось, у 3-х больных была достигнута стабилизация по RECIST, у 2-х – частичный ответ, медиана наблюдения составила 7 месяцев.

12. Описание дизайна клинической апробации.

Описание дизайна клинического применения метода включает в себя:

- оценка первичного статуса больного;
- оценка параметров опухолевого поражения до и после применения метода лечения;
- оценка токсичности применяемого метода лечения;
- оценка параметров онкологической результативности метода лечения.

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 радиоэмболизации печени путем определения основных параметров:

- осмотр онколога с определением ECOG статуса больного;
- оценка гематологической токсичности;
- оценка гепатологической токсичности;
- оценка динамики размеров опухолевого очага по критериям RECIST, EASL, Choi;
- оценка функционального статуса печени;
- оценка уровня онкомаркеров.

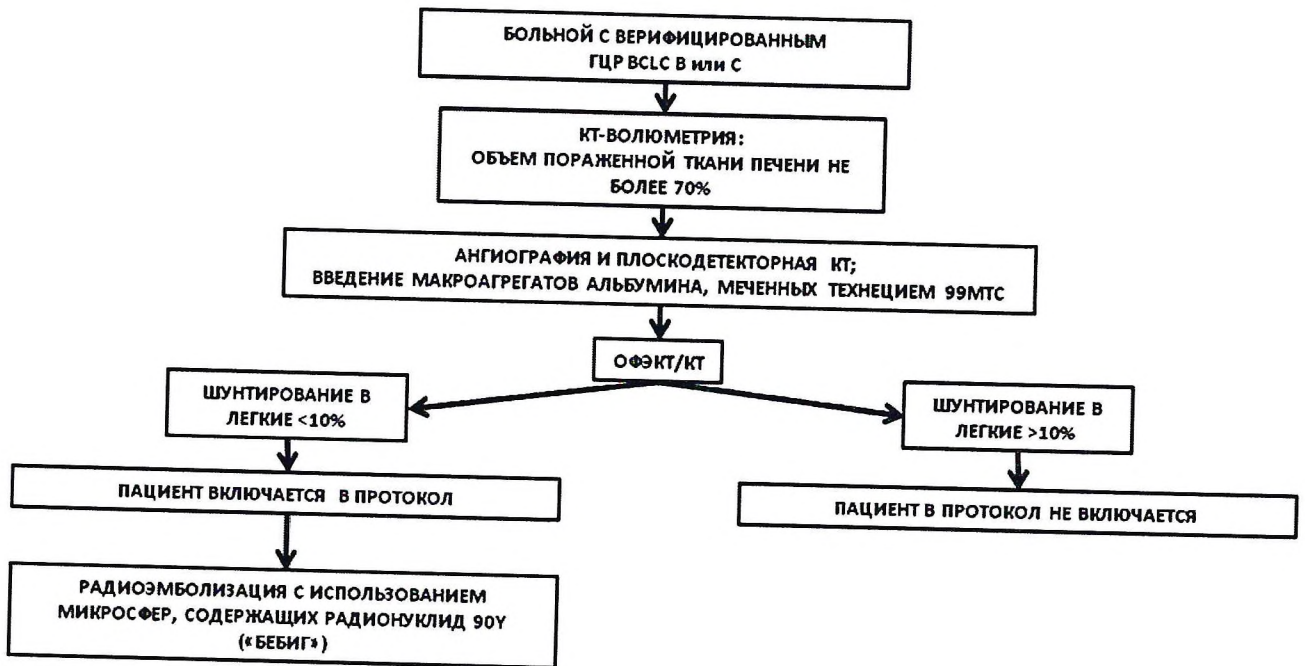
Дополнительные параметры:

определения степени лечебного патоморфоза в образце ткани, полученной путем трепанбиопсии или в послеоперационном материале.

12.2 Описание дизайна метода клинического применения.

В протокол клинической апробации планируется включить 40 пациентов с верифицированным ГЦР стадии В и С по Барселонской системе стадирования (BCLC), не имеющие противопоказаний к выполнению РЭ.

Блок схема дизайна клинической апробации:



12.3. Описание метода, инструкции по его проведению.

Радиоэмболизация печени будет включать следующие этапы:

1-ый этап. На первом этапе проводят предварительное обследование и планирование, включая следующее исследования:

- Лабораторные исследования
- Проведение КТ (оценка объема опухоли, объема печени и наличия внепеченочных заболеваний);
- Процедура ангиографии (исследование сосудистой структуры печени, оценка перфузии крови через воротную вену, введение катетера) и селективное введение макроагрегатов альбумина (МАО), меченных технецием ^{99m}Tc ;
- ОФЭКТ/КТ с помощью макроагрегатов альбумина (МАО), меченных радиофармпрепаратом (РФП) технецием ^{99m}Tc (определение шунтирования микросфер из печеночной артерии в общую кровеносную систему).

На основе полученных изображений (ОФЭКТ/КТ) и результатах оценки шунтирования микросфер в легкие и органы желудочно-кишечного тракта будет планироваться необходимая активность препарата (доза облучения).

Для расчета требуемой активности удобно воспользоваться следующим соотношением:

$$A[\text{ГБк}] = \frac{D_{\text{обл}}[\text{Гр}] \times m_{\text{обл}}[\text{кг}]}{49,38} \quad (1)$$

где: A – активность микроисточников в ГБк, $D_{\text{обл}}$ – требуемая доза облучения в Гр, $m_{\text{обл}}$ – масса облучаемого объема в кг.

Объем облучаемого объема печени и соответствующая ему масса определяются с помощью КТ сканирования. После того, как определена требуемая доза облучения на основе соотношения (1) рассчитывают требуемую на дату введения микроисточников активность.

В случае наличия допустимого уровня шунтирования микроисточников в легкие, для определения соотношения между требуемой дозой облучения и активностью микроисточников, необходимо воспользоваться следующим соотношением:

$$D_{\text{обл}}[\text{Гр}] = \frac{A[\text{ГБк}] \times 49,38 \times (1 - LS)}{m_{\text{обл}}[\text{кг}]} \quad (2)$$

где LS – показывает уровень шунтирования микросфер в легкие.

Требуемую дозу облучения (в Гр) определяет лечащий врач, в зависимости от соотношения между здоровой и опухолевой ткани в облучаемом объеме. Активность микроисточников рассчитывается на дату имплантации.

2-ой этап. После того как будет определена требуемая активность микросфер, будет выполнен второй этап процедуры радиоэмболизации, в процессе которого будут осуществляться введение микросфер и оценка дозы облучения (пост-дозиметрия):

- Процедура ангиографии (оценка сосудистой структуры печени, введение катетера);
- Введение микросфер 90Y;
- Оценка дозы облучения по результатам измерения тормозного излучения (ОФЭКТ/КТ).

Больные будут находиться под наблюдением до прогрессирования.

При прогрессировании будет проводиться терапия согласно принятым стандартам.

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 24 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 пациентов.

Исследуемые параметры:

Осмотр онкологом, определение статуса ECOG;

УЗИ печени, брюшной полости, малого таза: определение объема опухоли, эхоструктуры органов брюшной полости;

Компьютерная томография органов брюшной полости и забрюшинного пространства с внутривенным болюсным контрастированием;

Сцинтиграфия печени и селезенки;

Общий анализ крови: контроль гематотоксичности;

Биохимический анализ крови: контроль гепатотоксичности, нефротоксичности;

Контроль уровня онкомаркеров: РЭА, СА 19-9.

Гистологическое исследование: в полном объеме с определением степени лечебного патоморфоза.

12.6. Референсный метод оценки эффективности

В качестве референсного метода оценки эффективности предлагается представить результаты эффективности системного лекарственного лечения и/или химиоэмболизации печени.

V. Отбор и исключение пациентов, участвующих в клинической апробации

13. Критерии включения больных в протокол:

- 1) Подписанное информированное согласие пациента на лечение;
- 2) Гистологически подтвержденный диагноз гепатоцеллюлярного рака;
- 3) ГЦР стадии В и С по Барселонской системе стадирования (BCLC);
- 4) Индекс Карновского >60% или ECOG 0-2.
- 5) Цирроз в стадии субкомпенсации (Ch-P A-B);
- 6) Уровень сывороточного билирубина < 20ммоль/л, Уровень гемоглобина крови Hb>80г/л, Уровень лейкоцитов в периферической крови > 3x10⁹/л, Уровень тромбоцитов в периферической крови >100x10⁹/л.

14. Критерии невключения пациентов:

- 1) Объем пораженной ткани печени более 70% по данным КТ-волнометрии;
- 2) Шунтирование макроагрегатов альбумина в легкие >10% по данным планарной сцинтиграфии, ОФЭКТ, ОФЭКТ/КТ;
- 3) Острая язва желудка, двенадцатиперстной кишки;
- 4) Состоявшееся желудочно-кишечное кровотечение менее 3 месяцев назад;
- 5) Активный гепатит В или С;
- 6) Наличие тяжелых сопутствующих заболеваний (диабет в стадии декомпенсации, стенокардия напряжения и т. д.), психических (шизофрения, психозы и т. д.), инфекционных заболеваний, аллергических состояний, которые по мнению исследователя могут препятствовать проведению предусмотренных протоколом лечебных и диагностических мероприятий.

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

- отказ пациента от участия на любом из этапов лечения;
- прогрессирование опухолевого процесса (данные осмотра, КТ и/или МРТ);
- осложнения, не поддающиеся коррекции.

В случае исключения пациента из клинической апробации проводится объективная оценка статуса пациента на основании данных КТ/МРТ, УЗИ, фиброларингоскопии. В последующем пациент должен быть прослежен в максимально возможные сроки с регистрацией дальнейших вариантов лечения и исхода заболевания.

VI. Медицинская помощь в рамках клинической апробации.

16. Вид, профиль и условия оказания медицинской помощи.

Вид помощи: специализированная медицинская помощь в рамках клинической апробации по профилю «Онкология».

Условия оказания помощи: круглосуточный стационарный.

Форма оказания помощи: плановая.

17. Перечень медицинских услуг (медицинских вмешательств).

Медицинские услуги необходимые для лечения одного больного.

Код услуги	Наименование услуги	Кратность применения
В01.069.008	Прием (осмотр, консультация) зав. отделением первичный	1
В01.069.008	Прием (осмотр, консультация) врача первичный	1
В01.069.009	Прием (осмотр, консультация) врача повторный	2
В01.003.001	Осмотр (консультация) врачом-анестезиологом-реаниматологом	1
В05.058.014	1 койко-день Отделение рентгенохирургических методов диагностики и лечения	8
А11.12.002	Катетеризация кубитальной и других периферических вен	2
А11.12.003	Внутривенное введение лекарственных препаратов	8
А11.02.002	Внутримышечное введение лекарственных препаратов	16
А11.12.009	Взятие крови из периферической вены	4
А11.14.001	Чрескожная биопсия печени	1
В03.016.003	Общий (клинический) анализ крови развернутый	4
В03.016.006	Анализ мочи общий	4
В03.016.004.002	Анализ крови биохимический общетерапевтический (мочевина, креатинин, билирубин, щ.ф., АЛТ, АСТ, амилаза, холестерин, глюкоза, железо)	4
В03.016.17	Коагулограмма	2
А12.05.007.002	Определение группы крови, резус-принадлежности, антител к эритроцитам + фенотип крови (D, Сс, E, Kell)	1
А26.06.101	Определение антигена вируса гепатита С (Hepatitis C virus) в крови	1
А26.06.048.001	Определение антигена вируса иммунодефицита человека ВИЧ-1 (Human immunodeficiency virus HIV 1) в крови	1

A26.06.036	Определение антигена к вирусу гепатита В (HbsAg Hepatitis B virus) в крови (чувствительн. 0.01 нг/мл)	1
A09.05.091	Исследование уровня альфа-фетопротеина в сыворотке крови	3
A08.30.017.005	Гистологическое исследование Биопсии: 1 объект	2
A08.30.004	Иммуноцитохимическое исследование биологического материала - 1 антитело	2
A05.10.001	ЭКГ стандартная	2
A05.10.005	Расшифровка, интерпретация ЭКГ данных	2
A04.10.002	ЭхоКГ	1
A06.09.005.001	Спиральная компьютерная томография грудной полости	1
A06.30.005.006	Спиральная компьютерная томография органов брюшной полости и забрюшинного пространства с внутривенным контрастным усилением	2
A07.03.001	Сцинтиграфия костей	1
A04.16.001	Ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное)	4
A04.12.002.	Ультразвуковая доплерография вен верхних и нижних конечностей	2
A06.12.012	Брюшная аортография	2
A06.12.044	Ангиография чревного ствола и его ветвей	2
A16.12.051.006	Эндоваскулярная эмболизация сосудов при новообразованиях печени и желчевыводящих путей	2
A11.12.008	Внутриартериальное введение лекарственных препаратов	2
A07.14.006.01	Однофотонная эмиссионная компьютерная томографи совмещенная с компьютерной томографией (ОФЭКТ/КТ) печени и легких	1
A07.30.017.01	Однофотонная эмиссионная компьютерная томографи совмещенная с компьютерной томографией (ОФЭКТ/КТ)	1
A07.03.001.001	Сцинтиграфия всего тела	1

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

№	Международное непатентованное название	Кратность применения / сутки	Частота назначения	ОДД	ОКД	Фактически введено флаконов / упаковок
1	Дексаметазон	1	0,5	4 мг	40 мг	1 уп
2	Ондансетрон	1	0,5	8 мг	80 мг	2 уп
3	Кеторолак	1	0,5	30 мг	300 мг	1 уп
4	Метоклопрамид	1	0,25	60 мг	180 мг	1 уп
5	Трамадол	2	1,0	4,0 мл	40,0 мл	2 уп
6	Лидокаин	1	0,25	80 мг	160 мг	1 уп
7	Омепразол	2	1,0	40 мг	400 мг	1 уп

Перечень используемых биологических материалов, наименования медицинских изделий, в том числе имплантируемых в организм человека, зарегистрированных в Российской Федерации в установленном порядке.

№	Наименование	Усредненная кратность применения
1	Игла пункционная для ангиографии (18G – 7,5 см)	2
2	Интродьюсер для артериального доступа	2
3	Металлические проводники	2
4	Катетер для диагностической ангиографии	2
5	Пункционная биопсийная игла с биопсийным пистолетом	1
6	Проводник гидрофильный изогнутый	2
7	Микрокатетеры	2
8	Микропроводники	2
9	Пистолет биопсийный полуавтоматический (18G->10 см)	1
10	Халаты хирургические одноразовые	8
11	Перчатки стерильные	8
12	Простыня ангиографическая	2
13	Катетер венозный периферический	2
14	Система для внутривенных инфузий	10
15	Шприцы одноразовые 5 мл	30
16	Шприцы одноразовые 10 мл	30
17	Шприцы одноразовые 20 мл	30
18	Спираль для эндоваскулярной эмболизации доставляемые	3
19	Устройство закрытия сосудистого доступа	1
20	Рентгеноконтрастное вещество Йобитридол (содержание йода 350 мг/мл), 100 мл	6
21	Микросферы содержащие иттрий-90	1

VII. Оценка эффективности метода

19. Перечень параметров эффективности:

Частота объективного ответа по критериям RECIST, EASL, Choi (Таблица 1); время до прогрессирования, общая выживаемость.

Таблица 1 Критерии оценки ответа опухоли

Степени ответа	Системы критериев оценки ответа опухоли на радиоэмболизацию (Шкалы)		
	EASL	Choi	RECIST 1.1
Полный ответ	Отсутствие признаков накопления в очаге	Исчезновение всех очагов	Исчезновение всех очагов в печени и всех патологических лимфоузлов
Частичный ответ	Уменьшение пространства с признаками накопления на $\geq 50\%$	Уменьшение наибольшего диаметра $>10\%$ или поглощения $>15\%$ без появления новых очагов	Уменьшение на 30% и более суммы наибольших диаметров двух очагов
Стабилизация	Отсутствие, как признаков частичного ответа, так и прогрессирования	Отсутствие, как признаков частичного ответа, так и прогрессирования	Отсутствие, как признаков частичного ответа, так и прогрессирования
Прогрессирование	Увеличение пространства с признаками накопления $> 25\%$ или появление новых очагов	Увеличение наибольшего диаметра на 10% без признаков снижения накопления, появление новых очагов, л/узлов	Увеличение на 20% и более суммы наибольших диаметров двух очагов, как минимум на 5мм

20. Перечень критериев дополнительной ценности

Не предусмотрено

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

1. УЗИ печени, брюшной полости, малого таза: до начала лечения, через сутки после операции, через месяц после операции;

2. КТ органов брюшной полости (определение объема поражения печени, оценка эффекта от проведенного лечения по критериям оценки ответа солидных опухолей RECIST, EASL, Choi: до начала лечения, через месяц после операции, через 3,6,12 месяцев после операции;

3. Контроль уровня онкомаркеров (Альфа-фетопроtein): до начала лечения, через месяц после операции, через 3, 6, 12, 18, 24 месяцев после операции.

В случае прогрессирования на основании данных инструментальных и лабораторных методов исследования больному подбирается терапия согласно принятым стандартам.

VIII. Статистика.

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

Для сравнения частоты осложнений, непосредственных онкологических результатов (регрессия опухоли), будут использоваться критерий χ^2 и точный метод Фишера.

Анализ выживаемости будет проводиться по методу Каплан – Мейер. Для сравнения кривых выживаемости будет использоваться критерий log-rank или критерий χ^2 . Для оценки зависимости выживаемости от ряда прогностических факторов будет применяться регрессионная модель Кокса. Результаты будут считаться значимыми при $p < 0,05$.

23. Планируемое число пациентов, которым будет оказана медицинская помощь в рамках клинической апробации с целью доказательной эффективности апробируемого метода. Обоснование числа пациентов, включая расчеты для обоснования.

В протокол клинической апробации планируется включить 40 пациентов с верифицированным ГЦР стадии В и С по Барселонской системе стадирования (BCLC), не имеющие противопоказаний к выполнению РЭ.

Год	2021	2022
Число больных	20	20

Учитывая данные статистики, ежегодно в России выявляется до 8000 новых случаев ГЦР. При этом 30% больных имеют терминальную стадию (D по BCLC); данным пациентам показана симптоматическая терапия. Еще 30% больных имеют очень раннюю (0 по BCLC) и раннюю (A по BCLC) стадии; данным больным показаны хирургические методы лечения, РЧА, трансплантация. 40 % (более 3000) больных, имеющих стадию В и С по BCLC показана химиоэмболизация печени и проведение таргетной терапии. Из тех больных которым могут быть рекомендованы эндоваскулярные методы лечения (около 1500 человек), химиоэмболизация печени будет эффективная у 70 – 75 % (1100 больных). Следовательно радиоэмболизация может быть показана 400 больным. Учитывая, что у трети из них по статистике выявляется шунтирование в легкие >70%, методику в России могут выполнить лишь 3 медицинских учреждения (МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; ФГБУ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России; РНЦРХТ имени академика А. М. Гранова) и в настоящее время для производства микросфер, содержащих радионуклид иттрий-90 используется один реактор (г. Томск), генеральная совокупность составляет всего лишь 45-50 респондентов. В связи с этим, при расчете выборки (количества пациентов) при доверительной вероятности равной 95%, при генеральной совокупности равной 45, требуемый размер выборки составляет 40.

Планируемое количество пациентов обосновано потребностями статистического анализа и рассчитано по формуле:

$$N = \frac{Z^2 \times (p) \times (1 - p)}{c^2} \quad \text{где}$$

N – размер выборки,

Z – Z фактор (например 1,96 для 95% доверительного интервала),

p – процент интересующих респондентов или ответов, в десятичной форме (0,5 по умолчанию),

c – доверительный интервал, в десятичной форме (например, 0,04 = ±4%).

Планируемое количество больных будет достаточным для оценки переносимости РЭ у больных с ГЦР, для оценки частоты развития ранних и поздних послеоперационных осложнений, для оценки результатов лечения на основании показателей безрецидивной выживаемости, что, в свою очередь, приведет к доказательству эффективности апробируемого метода.

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

Медицинские услуги необходимые для лечения одного больного

Код услуги	Наименование услуги	Кратность применения	Стоимость, руб.	Сумма, руб.
V01.069.008	Прием (осмотр, консультация) зав. отделением первичный	1	1 185,54	1 185,54
V01.069.008	Прием (осмотр, консультация) врача первичный	1	1 185,54	1 185,54
V01.069.009	Прием (осмотр, консультация) врача повторный	2	1 185,54	2 371,08
V01.003.001	Осмотр (консультация) врачом-анестезиологом-реаниматологом	1	1 185,54	1 185,54
B05.058.014	1 койко-день Отделение рентгенохирургических методов диагностики и лечения	8	4 991,24	39 929,94
A11.12.002	Катетеризация кубитальной и других периферических вен	2	865,86	1 731,72
A11.12.003	Внутривенное введение лекарственных препаратов 1 фл. До часа	8	7 525,88	60 207,04
A11.12.008	Внутриартериальное введение лекарственных препаратов (без учета стоимости лекарственных препаратов и специализированного инструментария)	1	20 959,64	20 959,64
A11.02.002	Внутримышечное введение лекарственных препаратов	16	365,95	5 855,20
A11.12.009	Взятие крови из периферической вены	4	217,52	870,08
A11.14.001	Чрескожная биопсия печени	1	3 466,46	3 466,46

В03.016.003	Общий (клинический) анализ крови развернутый	4	679,81	2 719,24
В03.016.006	Анализ мочи общий	4	377,93	1 511,72
В03.016.004.002	Анализ крови биохимический общетерапевтический (мочевина, креатинин, билирубин, щ.ф., АЛТ, АСТ, амилаза, холестерин, глюкоза, железо)	4	1 249,63	4 998,52
В03.016.17	Коагулограмма	2	1 243,71	2 487,42
А12.05.007.002	Определение группы крови, резус-принадлежности, антител к эритроцитам + фенотип крови (D, Сс, Е, Kell)	1	833,54	833,54
А26.06.041	Определение антител класса М, G (IgM, IgG) к Hepatitis C virus	1	743,56	743,56
А26.06.042	Определение антител класса М, G (IgM, IgG) к неструктурированным белкам (a-NS3. a-NS4. a-NS5) Hepatitis C virus	1	747,24	747,24
А26.06.048	Определение антигена вируса иммунодефицита человека ВИЧ-1 (Human immunodeficiency virus HIV 1) в крови	1	639,69	639,69
А26.06.036	Определение антигена к вирусу гепатита В (HbsAg Hepatitis B virus) в крови (чувствительн. 0.01 нг/мл)	1	802,35	802,35
А09.05.091	Исследование уровня альфа-фетопротеина в сыворотке крови	3	440,09	1 320,27
А08.30.017.005	Гистологическое исследование Биопсии: 1 объект печень	2	8 306,55	16 613,10
А08.30.004	Иммуноцитохимическое исследование биологического материала - 1 антитело	2	1 591,66	3 183,32
А05.10.006.003	Проведение электрокардиографических исследований	2	756,88	1 513,76
А05.10.005	Расшифровка, интерпретация ЭКГ данных	2	149,13	298,26
А04.10.002	ЭхоКГ	1	391,41	391,41
А07.14.006.01	Однофотонная эмиссионная компьютерная томографи совмещенная с компьютерной томографией (ОФЭКТ/КТ) печени и легких	1	11 206,55	11 206,55
А07.30.017.01	Однофотонная эмиссионная компьютерная томографи совмещенная с компьютерной томографией (ОФЭКТ/КТ)	1	6 030,41	6 030,41
А07.03.001.001	Сцинтиграфия всего тела	1	4 665,06	4 665,06
А06.09.005.001	Спиральная компьютерная томография грудной полости	1	7 150,04	7 150,04
А06.30.005.006	Спиральная компьютерная томография органов брюшной полости и забрюшинного пространства с внутривенным	2	8 858,44	17 716,88

	контрастным усилением			
A07.03.001	Сцинтиграфия костей	1	6 421,24	6 421,24
A04.16.001	Ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное)	4	1 891,77	7 567,08
A04.12.002.	Ультразвуковая доплерография вен верхних и нижних конечностей	2	2 571,74	5 143,48
	Радиоэмболизация печени (без учета стоимости радиофармпрепарата)	1	449 357,16	449 357,16
A06.12.012	Брюшная аортография	2	19 943,57	39 887,14
A06.12.044	Ангиография чревного ствола и его ветвей	2	19 934,87	39 869,74
A16.12.051.006	Эндоваскулярная эмболизация сосудов при новообразованиях печени и желчевыводящих путей	2	19 943,57	39 887,14

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

№	Международное непатентованное название	Кратность применения / сутки	Частота назначения	ОДД	ОКД	Фактически введено флаконов / упаковок	Стоимость, руб.	Сумма, руб.
1	Дексаметазон	1	0,50	4 мг	40 мг	1,00	47,35	23,68
2	Ондансетрон	1	0,50	8 мг	80 мг	2,00	270,60	270,60
3	Кеторолак	1	0,50	30 мг	300 мг	1,00	59,40	29,70
4	Метоклопрамид	1	0,25	60 мг	180 мг	2,00	55,48	27,74
5	Трамадол	2	1,00	4,0 мл	40,0 мл	2,00	64,68	129,36
6	Лидокаин	1	0,25	80 мг	160 мг	2,00	20,00	10,00
7	Омепразол	2	1,00	40 мг	400 мг	1,00	150,00	150,00

Перечень используемых биологических материалов, наименования медицинских изделий, в том числе имплантируемых в организм человека, зарегистрированных в Российской Федерации в установленном порядке

№	Наименование	Усредненная кратность применения	Стоимость, руб.	Сумма, руб.
1	Игла пункционная для ангиографии (18G – 7,5 см)	2	252,90	505,80
2	Интродьюсер для	2	1 377,50	2 755,00

	артериального доступа			
3	Металлические проводники	2	6 887,50	13 775,00
4	Катетер для диагностической ангиографии	2	1 362,03	2 724,06
5	Пункционная биопсийная игла с биопсийным пистолетом	1	1 900,00	1 900,00
6	Проводник гидрофильный изогнутый	2	7 636,00	15 272,00
7	Микрокатетеры	2	39 309,50	78 619,00
8	Микропроводники	2	8 247,35	16 494,70
9	Пистолет биопсийный полуавтоматический (18G→10 см)	1	2 592,00	2 592,00
10	Халаты хирургические одноразовые	8	36,00	288,00
11	Перчатки стерильные	8	36,00	288,00
12	Простыня ангиографическая	2	1 850,00	3 700,00
13	Катетер венозный периферический	2	53,00	106,00
14	Система для внутривенных инфузий	10	13,61	136,10
15	Шприцы одноразовые 5 мл	30	4,62	138,60
16	Шприцы одноразовые 10 мл	30	6,27	188,10
17	Шприцы одноразовые 20 мл	30	8,69	260,70
18	Спирали для эндоваскулярной эмболизации доставляемые	3	8 990,00	26 970,00
19	Устройство закрытия сосудистого доступа	1	10 656,00	10 656,00
20	Макроагрегаты альбумина, меченные технецием ^{99m} Tc	1		0,00
21	Рентгеноконтрастное вещество Йобитридол (содержание йода 350 мг/мл), 100 мл	6	2 900,00	17 400,00
22	Микросферы содержащие иттрий-90	1	550 000,00	550 000,00

Расчет финансовых затрат на оказание медицинской помощи 1 (одному) пациенту по каждому протоколу клинической апробации методов 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	228,65
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	1 149,26
3. Иные затраты, непосредственно связанные с реализацией протокола клинической апробации	0,00
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)	245,48
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	68,59
Итого:	1 623,39

Согласно предварительному расчету, норматив финансовых затрат на основании разработанных медико-экономических стандартов оказания медицинской помощи в рамках клинической апробации при проведении радиоэмболизации печени составляет 1 623,39 тыс. руб.

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

Год	Количество пациентов	Итоговая сумма (тыс. руб.)
2021	20	32 467,8
2022	20	32 467,8
Итого:	40	64 935,6

Генеральный директор
ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России
академик РАН



А.Д. Каприн

**Проект индивидуальной регистрационной карты наблюдения пациента в
рамках клинической апробации метода**

**«Радиоэмболизация с использованием микросфер, содержащих радионуклид
иттрий-90 при гепатоцеллюлярном раке»**

№	Информация о пациенте	
1	ФИО	
2	Номер амбулаторной карты	
3	Пол	
4	Дата рождения	
5	Дата подписания информированного согласия	
6	Контактные данные	
7	Индекс массы тела	
8	Объективный статус (ECOG)	
9	Анамнез заболевания	
10	Данные инструментальных методов исследования до лечения	<p>УЗИ органов брюшной полости и малого таза: <u>Печень:</u> Количество очагов – Размеры – Локализация – Кровоснабжение – <u>Другие органы брюшной полости и малого таза –</u></p> <p>КТ: <u>Органы грудной клетки</u> – метастазы – да / нет: <u>Лимфатические узлы органов грудной клетки:</u></p> <p><u>Органы брюшной полости:</u> <u>Печень:</u> Количество очагов – Размеры – Локализация – Плотность –</p>

		<p>Кровоснабжение из – Плотность в нативную фазу – Плотность в артериальную фазу – Плотность в венозную фазу – <u>Лимфатические узлы органов брюшной полости</u> –</p> <p><u>Органы брюшной полости</u> – метастазы – да / нет:</p> <p><u>Асцит</u> – да / нет:</p> <p>ОФЭКТ/КТ: Область распределения РФП (технеций) по печени:</p> <p>Объем поражения печени, мл:</p> <p>Объем всей печени, мл:</p> <p>Шунтирование в легкие, %:</p> <p>Наличие РФП в других органах брюшной полости, да/нет:</p>
11	Данные лабораторных методов исследования до лечения	<p>Общий анализ крови: Эритроциты _____ $\times 10^{12}$ Лейкоциты _____ $\times 10^9$ Тромбоциты _____ $\times 10^9$ Гемоглобин _____ г/л</p> <p>Биохимический анализ крови: Мочевина _____ ммоль/л Креатинин _____ мкмоль/л АЛТ _____ Ед/л АСТ _____ Ед/л Билирубин общий _____ мкмоль/л Билирубин прямой _____ мкмоль/л Билирубин не прямой _____ мкмоль/л Альфа-амилаза _____ Ед/л Щелочная фосфатаза _____ Ед/л Глюкоза _____ ммоль/л</p> <p>Коагулограмма: АЧТВ _____ сек Фибриноген по Клауссу _____ г/л Тромбиновое время _____ сек</p> <p>РФМК _____ мг/дл Протромбин по Квику _____ %</p> <p>Уровень альфафетопротеина _____ нг/мл</p>

12	Диагноз	Стадия TNM (8th edition) (нужное обвести): T1a T1b T2 T3 T4 N0 N1 M0 M1 Стадия BCLC (нужное обвести): 0 A B C D Гистология:
13	Дата операции	
14	Осложнения после операции	
15	Данные инструментальных методов исследования в первые сутки после операции	ОФЭКТ/КТ: Область распределения РФП (иртий-90) по печени: Наличие РФП в других органах брюшной полости, да/нет:
14	Данные инструментальных методов исследования через 1 месяц после операции	УЗИ органов брюшной полости и малого таза: <u>Печень:</u> Количество очагов – Размеры – Локализация – Кровоснабжение – <u>Другие органы брюшной полости и малого таза –</u> КТ: <u>Органы брюшной полости:</u> <u>Печень:</u> Количество очагов – Размеры – Локализация – Плотность – Кровоснабжение из – Плотность в нативную фазу – Плотность в артериальную фазу – Плотность в венозную фазу – <u>Лимфатические узлы органов брюшной полости –</u> <u>Органы брюшной полости – метастазы – да / нет:</u> <u>Асцит – да / нет:</u>

15	Данные лабораторных методов исследования через 1 месяц после операции	<p>Общий анализ крови: Эритроциты _____ $\times 10^{12}$ Лейкоциты _____ $\times 10^9$ Тромбоциты _____ $\times 10^9$ Гемоглобин _____ г/л</p> <p>Биохимический анализ крови: Мочевина _____ ммоль/л Креатинин _____ мкмоль/л АЛТ _____ Ед/л АСТ _____ Ед/л Билирубин общий _____ мкмоль/л Билирубин прямой _____ мкмоль/л Билирубин непрямой _____ мкмоль/л Альфа-амилаза _____ Ед/л Щелочная фосфотаза _____ Ед/л Глюкоза _____ ммоль/л</p> <p>Коагулограмма: АЧТВ _____ сек Фибриноген по Клауссу _____ г/л Тромбиновое время _____ сек</p> <p>РФМК _____ мг/дл Протромбин по Квику _____ %</p> <p>Уровень альфа-фетопротеина _____ нг/мл</p>
16	Данные инструментальных методов исследования через 3 месяца после операции	<p>УЗИ органов брюшной полости и малого таза: <u>Печень:</u> Количество очагов – Размеры – Локализация – Кровоснабжение – <u>Другие органы брюшной полости и малого таза –</u></p> <p>КТ: <u>Органы грудной клетки</u> – метастазы – да / нет: <u>Лимфатические узлы органов грудной клетки:</u></p> <p><u>Органы брюшной полости:</u> <u>Печень:</u> Количество очагов – Размеры – Локализация – Плотность – Кровоснабжение из – Плотность в нативную фазу –</p>

		<p>Плотность в артериальную фазу – Плотность в венозную фазу – <u>Лимфатические узлы органов брюшной полости</u> –</p> <p><u>Органы брюшной полости</u> – метастазы – да / нет:</p> <p><u>Асцит</u> – да / нет:</p> <p>RECIST 1.1 (нужное подчеркнуть): полный ответ / частичный ответ / стабилизация / прогрессирование.</p> <p>EASL (нужное подчеркнуть): полный ответ / частичный ответ / стабилизация / прогрессирование.</p> <p>Choi (нужное подчеркнуть): полный ответ / частичный ответ / стабилизация / прогрессирование.</p>
17	Данные лабораторных методов исследования через 3 месяца после операции	<p>Общий анализ крови: Эритроциты _____ $\times 10^{12}$ Лейкоциты _____ $\times 10^9$ Тромбоциты _____ $\times 10^9$ Гемоглобин _____ г/л</p> <p>Биохимический анализ крови: Мочевина _____ ммоль/л Креатинин _____ мкмоль/л АЛТ _____ Ед/л АСТ _____ Ед/л Билирубин общий _____ мкмоль/л Билирубин прямой _____ мкмоль/л Билирубин непрямой _____ мкмоль/л Альфа-амилаза _____ Ед/л Щелочная фосфатаза _____ Ед/л Глюкоза _____ ммоль/л</p> <p>Коагулограмма: АЧТВ _____ сек Фибриноген по Клауссу _____ г/л Тромбиновое время _____ сек</p> <p>РФМК _____ мг/дл Протромбин по Квику _____ %</p> <p>Уровень альфа-фетопroteина _____ нг/мл</p>

18	Данные инструментальных методов исследования через 6 месяцев после операции	<p>УЗИ органов брюшной полости и малого таза: <u>Печень:</u> Количество очагов – Размеры – Локализация – Кровоснабжение – <u>Другие органы брюшной полости и малого таза –</u></p> <p>КТ: <u>Органы грудной клетки</u> – метастазы – да / нет: <u>Лимфатические узлы органов грудной клетки:</u></p> <p><u>Органы брюшной полости:</u> <u>Печень:</u> Количество очагов – Размеры – Локализация – Плотность – Кровоснабжение из – Плотность в нативную фазу – Плотность в артериальную фазу – Плотность в венозную фазу – <u>Лимфатические узлы органов брюшной полости –</u></p> <p><u>Органы брюшной полости</u> – метастазы – да / нет: <u>Асцит</u> – да / нет:</p> <p>RECIST 1.1 (нужное подчеркнуть): полный ответ / частичный ответ / стабилизация / прогрессирование.</p> <p>EASL (нужное подчеркнуть): полный ответ / частичный ответ / стабилизация / прогрессирование.</p> <p>Choi (нужное подчеркнуть): полный ответ / частичный ответ / стабилизация / прогрессирование.</p>
19	Данные лабораторных методов исследования через 6 месяцев после операции	<p>Общий анализ крови: Эритроциты _____ $\times 10^{12}$ Лейкоциты _____ $\times 10^9$ Тромбоциты _____ $\times 10^9$ Гемоглобин _____ г/л</p> <p>Биохимический анализ крови: Мочевина _____ ммоль/л Креатинин _____ мкмоль/л</p>

		<p>АЛТ _____ Ед/л АСТ _____ Ед/л Билирубин общий _____ мкмоль/л Билирубин прямой _____ мкмоль/л Билирубин не прямой _____ мкмоль/л Альфа-амилаза _____ Ед/л Щелочная фосфотаза _____ Ед/л Глюкоза _____ ммоль/л</p> <p>Коагулограмма: АЧТВ _____ сек Фибриноген по Клауссу _____ г/л Тромбиновое время _____ сек</p> <p>РФМК _____ мг/дл Протромбин по Квику _____ %</p> <p>Уровень альфа-фетопroteина _____ нг/мл</p>
20	Данные инструментальных методов исследования через 12, 18, 24 месяцев после операции	<p>УЗИ органов брюшной полости и малого таза: <u>Печень:</u> Количество очагов – Размеры – Локализация – Кровоснабжение –</p> <p><u>Другие органы брюшной полости и малого таза –</u></p> <p>КТ: <u>Органы грудной клетки – метастазы – да / нет:</u></p> <p><u>Лимфатические узлы органов грудной клетки:</u></p> <p><u>Органы брюшной полости:</u> <u>Печень:</u> Количество очагов – Размеры – Локализация – Плотность – Кровоснабжение из – Плотность в нативную фазу – Плотность в артериальную фазу – Плотность в венозную фазу – <u>Лимфатические узлы органов брюшной полости –</u></p> <p><u>Органы брюшной полости – метастазы – да / нет:</u></p> <p><u>Асцит – да / нет:</u></p>

		<p>RECIST 1.1 (нужное подчеркнуть): полный ответ / частичный ответ / стабилизация / прогрессирование.</p> <p>EASL (нужное подчеркнуть): полный ответ / частичный ответ / стабилизация / прогрессирование.</p> <p>Choi (нужное подчеркнуть): полный ответ / частичный ответ / стабилизация / прогрессирование.</p>
21	Данные лабораторных методов исследования через 12, 18, 24 месяцев после операции	<p>Общий анализ крови: Эритроциты _____ $\times 10^{12}$ Лейкоциты _____ $\times 10^9$ Тромбоциты _____ $\times 10^9$ Гемоглобин _____ г/л</p> <p>Биохимический анализ крови: Мочевина _____ ммоль/л Креатинин _____ мкмоль/л АЛТ _____ Ед/л АСТ _____ Ед/л Билирубин общий _____ мкмоль/л Билирубин прямой _____ мкмоль/л Билирубин непрямой _____ мкмоль/л Альфа-амилаза _____ Ед/л Щелочная фосфотаза _____ Ед/л Глюкоза _____ ммоль/л</p> <p>Коагулограмма: АЧТВ _____ сек Фибриноген по Клауссу _____ г/л Тромбиновое время _____ сек РФМК _____ мг/дл Протромбин по Квику _____ %</p> <p>Уровень альфа-фетопротеина _____ нг/мл</p>
22	Прогрессирование заболевания да (дата) / нет	
23	Смерть да (дата) / нет	

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 «Радиоэмболизация с использованием микросфер, содержащих радионуклид иттрий-90 при гепатоцеллюлярном раке» в сети «Интернет» на официальном сайте Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Генеральный директор
ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России
академик РАН**



А.Д. Каприн