

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 онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России)
2.	Адрес местонахождения организации	344037, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия д. 63
3.	Контактные телефоны и адрес электронной почты	8(863)300-30-05 e-mail: onko-sekretar@mail.ru
4.	Название предлагаемого для клинической апробации метода профилактики, лечения и реабилитации	«Применение гипофракционной лучевой терапии больных раком молочной железы (C50) после радикальной мастэктомии для адъювантного лечения в сравнении с лучевой терапией в режиме стандартного фракционирования дозы»
5.	Число пациентов необходимое для апробации	60 пациентов

Приложение:

1. Протокол клинической апробации с приложениями на 33 стр.
2. Индивидуальная регистрационная карта наблюдения пациента в рамках клинической апробации на 2 стр.
3. Согласие на опубликование протокола клинической апробации на официальном сайте Министерства в сети «Интернет» на 1 л.



Генеральный директор

Кит О.И.

(подпись)

« 24 » февраля 2022 г.

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

«Применение гипофракционной лучевой терапии больных раком молочной железы (С50) после радикальной мастэктомии для адъювантного лечения в сравнении с лучевой терапией в режиме стандартного фракционирования дозы»

Идентификационный № _____

Дата _____

I. Паспортная часть

1. Название предлагаемого к проведению клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (далее - метод).

«Применение гипофракционной лучевой терапии больных раком молочной железы (С50) после радикальной мастэктомии для адъювантного лечения в сравнении с лучевой терапией в режиме стандартного фракционирования дозы»

2. Наименование и адрес федеральной медицинской организации, разработавшей протокол клинической апробации метода лечения (далее – Протокол КА).

Федеральное государственное бюджетное учреждение «НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР ОНКОЛОГИИ» Министерства здравоохранения Российской Федерации ул. 14-я линия 63, г. Ростов-на-Дону, 344037, тел., факс (863)300-30-05, e-mail: onko-sekretar@mail.ru

3. Фамилия, имя, отчество и должность лиц, уполномоченных от имени разработчика подписывать протокол клинической апробации.

Кит Олег Иванович - генеральный директор ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России.

Гусарева Марина Александровна – заведующая отделением радиотерапии №1 ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России

Толмачева Екатерина Александровна – врач-радиотерапевт отделения радиотерапии №1 ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России

Параметр	Значение/описание
Цель внедрения метода	Повышение клинико-экономической эффективности лечения больных раком молочной железы после радикальной мастэктомии без увеличения частоты и риска побочных реакций и осложнений
Заболевание/состояние (в соответствии с Международной статистической классификацией болезней и проблем, связанных со здоровьем (МКБ-10)) на профилактику/диагностику/лечение/реабилитацию которого направлен метод	C50 рак молочной железы
Половозрастная характеристика пациентов, которым будет оказана медицинская помощь с применением метода	Пациенты старше 18-и лет, женщины
Краткое описание предлагаемого метода, преимущества и недостатки по сравнению с применяемыми сегодня методами, в том числе методом сравнения	Лучевая терапия методом гипофракционирования дозы – метод лучевой терапии, при котором общая необходимая доза подводится за меньшее, по сравнению со стандартным режимом, количество сеансов, а доза за фракцию превышает стандартные 2 Гр. Применение режима гипофракционирования дозы при адьювантной радиотерапии рака молочной железы позволит получить удовлетворительные результаты лечения, локальный контроль при ограничении побочных эффектов облучения, значительно сократить сроки пребывания больных в стационаре, снизить экономические затраты на госпитализацию пациенток.
Форма оказания медицинской помощи с применением метода	Плановая медицинская помощь
Вид медицинской помощи, оказываемой с применением метода	Специализированная, в том числе высокотехнологичная медицинская помощь
Условия оказания медицинской помощи (например, амбулаторно, в дневном стационаре и т.п.) с применением метода	Круглосуточный, дневной стационар
Название метода, предложенного для сравнительного анализа	Радиотерапия методом классического фракционирования дозы
Половозрастная характеристика пациентов, которым будет оказана медицинская помощь с применением метода, предложенного для сравнительного анализа	Пациенты старше 18-и лет, женщины
Краткое описание метода, предложенного для сравнительного анализа (фактические данные по частоте применения, вид, форма, условия	Проведение лучевой терапии после радикальной мастэктомии позволяет снизить частоту локо-регионарных

оказания медицинской помощи, источники финансирования, ссылки на действительные клинические рекомендации, в которых рекомендуется метод сравнения, преимущества и недостатки по сравнению с методом КА)

рецидивов на 50-66%. Лучевая терапия после мастэктомии проводится в дозе 46–50 Гр за 23–25 фракций. В зависимости от показаний проводится облучение мягких тканей передней грудной стенки +/- «буст» на область послеоперационного рубца в дозе 10 Гр за 5 фракций, над-/подключичной зоны, ипсилатеральных парастеральных лимфатических узлов, любой части подмышечной области. Осуществление данной методики сопряжено с пребыванием пациентки в стационаре в течение 5-6 недель, что ведет к снижению качества жизни больных. Одним из способов преодоления данного недостатка является применение методики гипофракционирования. Форма оказания медицинской помощи с применением метода – плановая.

Вид медицинской помощи, оказываемой с применением метода - специализированная, в том числе высокотехнологичная медицинская помощь.

Условия оказания медицинской помощи с применением метода - круглосуточный стационар, дневной стационар.

Источники финансирования: ВМП, ВМП/ОМС, ОМС.

<https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/379>

4

II. Обоснование клинической апробации метода

4. Аннотация метода.

К апробации предлагается метод гипофракционной лучевой терапии больных раком молочной железы (С50) после радикальной мастэктомии для адъювантного лечения в сравнении с лучевой терапией в режиме стандартного фракционирования дозы. Для планирования терапии предлучевая подготовка больных, которая включает топометрическую компьютерную томографию с шагом 2,5 мм в аксиальной плоскости. Далее в системе планирования лучевой терапии с применением данных диагностических КТ, определяются клинические объемы (СTV и РTV согласно стандартам радиотерапевтического лечения) и критические структуры, предписываются терапевтические дозы. Далее в системе планирования формируется план лучевой терапии в соответствии с предписанными дозами. Проведение верификации плана лечения. Перед сеансом лучевой терапии проводится верификация положения пациента посредством системы позиционирования. После верификации проводится сеанс радиотерапии. Лучевая терапия проводится фотонами энергией 6 МэВ с разовой очаговой дозой 3,0 Гр за 1 фракцию. Выбор облучаемых объемов и оконтуривание их, а также критических структур проводился в программе Eclipse. В облучаемую область входит часть ипсилатеральной

половины передней грудной стенки, зоны регионарного лимфооттока и, при наличии показаний - ипсилатеральные парастеральные лимфатические узлы.

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

Параметр	Значение/описание	Номер источника информации в списке литературы (при необходимости)
Распространенность в РФ заболевания (состояния) пациентов, медицинская помощь которым будет оказана в рамках клинической апробации, на 100 тыс. населения	500,5	1
Заболеваемость в РФ (по заболеванию(состоянию) пациентов, медицинская помощь которым будет оказана в рамках клинической апробации, на 100 тыс. населения	82,77	2
Смертность в РФ от заболевания (состояния) пациентов, медицинская помощь которым будет оказана в рамках клинической апробации, на 100 тыс. населения	27,35	2
Показатели первичной и общей инвалидности по заболеванию (состоянию), на 10 тыс. населения	-	-
Иные социально-значимые сведения о данном заболевании/состоянии		
Характеристика существующих методов (альтернативные предлагаемому) входящие в перечни ОМС, ВМП, в том числе, с обозначением метода, предлагаемого для сравнительного анализа (код, наименование, краткое описание)	<p>A07.20.001.001 Дистанционная лучевая терапия на медицинских ускорителях электронов опухолей молочной железы.</p> <p>A.07.20.001.002 Дистанционная гамма-терапия опухолей молочной железы.</p> <p>A07.30.009 Конформная дистанционная лучевая терапия ВМП, 1 раздел Конформная дистанционная лучевая терапия, в том числе IMRT, IGRT, VMAT, стереотаксическая (40 - 69 Гр). Радиомодификация. Компьютерно-томографическая и (или) магнитно-резонансная топометрия. 3D - 4D</p>	

половины передней грудной стенки, зоны регионарного лимфооттока и, при наличии показаний - ипсилатеральные парастернальные лимфатические узлы.

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

Параметр	Значение/описание	Номер источника информации в списке литературы (при необходимости)
Распространенность в РФ заболевания (состояния) пациентов, медицинская помощь которым будет оказана в рамках клинической апробации, на 100 тыс. населения	500,5	1
Заболеваемость в РФ (по заболеванию(состоянию) пациентов, медицинская помощь которым будет оказана в рамках клинической апробации, на 100 тыс. населения	82,77	2
Смертность в РФ от заболевания (состояния) пациентов, медицинская помощь которым будет оказана в рамках клинической апробации, на 100 тыс. населения	27,35	2
Показатели первичной и общей инвалидности по заболеванию (состоянию), на 10 тыс. населения	-	-
Иные социально-значимые сведения о данном заболевании/состоянии		
Характеристика существующих методов (альтернативные предлагаемому) входящие в перечни ОМС, ВМП, в том числе, с обозначением метода, предлагаемого для сравнительного анализа (код, наименование, краткое описание)	<p>A07.20.001.001 Дистанционная лучевая терапия на медицинских ускорителях электронов опухолей молочной железы.</p> <p>A.07.20.001.002 Дистанционная гамма-терапия опухолей молочной железы.</p> <p>A07.30.009 Конформная дистанционная лучевая терапия ВМП, 1 раздел Конформная дистанционная лучевая терапия, в том числе IMRT, IGRT, VMAT, стереотаксическая (40 - 69 Гр). Радиомодификация. Компьютерно-томографическая и (или) магнитно-резонансная топометрия. 3D - 4D</p>	

	<p>планирование. Фиксирующие устройства. Объемная визуализация мишени.</p> <p>Лучевая терапия после мастэктомии проводится в дозе 46–50 Гр за 23–25 фракций в соответствии со следующими показаниями: при поражении 1-3 лимфоузлов – на мягкие ткани передней грудной стенки +/- «буст» на область послеоперационного рубца в дозе 10 Гр за 5 фракций, над- /подключичную зону, ипсилатеральные парастернальные лимфатические узлы, любую часть подмышечной области (как зону риска); при pN0, размере опухоли >5 см – на мягкие ткани передней грудной стенки + зоны лимфооттока</p>	
<p>Проблемы текущей практики оказания медицинской помощи пациентам, медицинская помощь которым будет оказана в рамках клинической апробации, подтверждающие необходимость проведения клинической апробации</p>	<p>Проведение адьювантной лучевой терапии методом классического фракционирования связано с длительным (в лечение 5-6 недель) пребыванием больной в стационаре</p> <p>Преодоление данной проблемы может быть связано с применением метода гипофракционирования дозы, что ведет к сокращению длительности пребывания больной в стационаре, и, вследствие этого, повышение качества жизни, сокращение числа проведенных койко-дней, сеансов лучевой терапии,</p>	<p>9, 11</p>

	проведенных на аппаратах для дистанционной лучевой терапии, а также кратность забора общеклинических анализов, обследований.	
Ожидаемые результаты внедрения, предлагаемого к проведению клинической апробации Метода. В том числе организационные, клинические, экономические аспекты	Применение адьювантной лучевой терапии методом гипофракционирования дозы возможно позволит обеспечить удовлетворительный локальный контроль при сохранении уровня побочных эффектов облучения, сопоставимых с методом сравнения, сократить длительность пребывания больных в стационаре, и за счет этого сократить конечную стоимость лечения в стационаре. Применение данной методики не предполагает дополнительного оснащения и переподготовки медицинского персонала	3, 11

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

Параметр	Значение/описание	Номер источника информации в списке литературы (при необходимости)
Название предлагаемого метода	«Гипофракционная лучевая терапия больных раком молочной железы (С50) после радикальной мастэктомии для адьювантного лечения»	
Страна-разработчик метода	Великобритания, 1986 г	17
История создания метода (кратко), с указанием ссылок на научные публикации	Clinical Trials and Statistics Unit (ICR-CTSU), Institute of Cancer Research, Sutton, Surrey, UK.	17
Широта использования метода на	Данный метод применяется в Российской Федерации, Китае, США, Индии, Казахстане	3, 4, 7, 11, 15, 16

сегодняшний день, включая использование в других странах (фактические данные по внедрению метода в клиническую практику).		
Основные преимущества метода КА по сравнению с текущей практикой в РФ	Преимущества применения методики гипофракционирования дозы: 1. Обеспечение удовлетворительного локального контроля при сохранении уровня побочных эффектов облучения, сопоставимого с методом сравнения. 2. Сокращение длительности пребывания больных в стационаре, конечной стоимости лечения в стационаре. 3. Отсутствие необходимости в дополнительном оснащении и переподготовке медицинского персонала	6,11,13,15,16
Возможные недостатки метода КА по сравнению с текущей практикой	Предполагается, что показатели острых и поздних лучевых реакций со стороны нормальных тканей будут сопоставимыми с таковыми при методе сравнения	

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

Наименование прогнозируемого осложнения	Возможная степень тяжести осложнения, RTOG /EORTC	Описание осложнения	Частота встречаемости осложнения	Сроки оценки осложнения	Метод контроля осложнения
Острые лучевые осложнения со стороны кожи	I	Фолликулярная, слабая или невыраженная эритема, эпиляция, сухой эпидермит, сниженное потоотделение	80% (5)	Оценка состояния кожи до лечения, в конце лечения, через 1 месяц после лечения, через 3 месяца от завершения лучевой терапии.	осмотр
	II	Болезненная или яркая эритема, островковый эпидермит,	30% (5)		осмотр
	III	Сливной влажный эпидермит за пределами кожных складок,			осмотр

		отек кожи, оставляющий ямку после надавливания			
	IV	Изъязвление, кровотечение, некроз кожи			осмотр
Поздние лучевые осложнения со стороны кожи	I	Легкая атрофия, изменение пигментации, небольшая эпиляция		Оценка состояния кожи через 3, 6, 9, 12, 18, 24, 30, 36 месяцев от завершения лучевой терапии.	осмотр
	II	Островковая атрофия, умеренная телеангиэктазия, тотальная эпиляция			осмотр
	III	Значительная атрофия, массивная эпиляция			осмотр
	IV	изъязвление			осмотр
Поздние лучевые повреждения сердца при левосторонней локализации	I	Бессимптомное лечение или легкие симптомы; преходящая инверсия зубца T и изменения ST, синусовая тахикардия (110 в покое)	34% (4)	Оценка состояния перед лечением, через 3, 6, 9, 12, 18, 24, 30, 36 месяцев от завершения лучевой терапии.	ЭКГ, эхокардиография
	II	Умеренная стенокардия при нагрузке, умеренный перикардит, нормальные размеры сердца, постоянно патологических зубец T и изменения ST, низкий комплекс QRS	16% (4)		
	III	Выраженная стенокардия, перикардальный выпот, констриктивный перикардит, умеренная			

		сердечная недостаточность, увеличение сердца, нарушение ЭКГ,			
	IV	Тампонада, выраженная сердечная недостаточность, выраженный констриктивный перикардит			
Подкожная клетчатка	I	Легкая индурация (фиброз). Уменьшение количества подкожной жировой клетчатки	72% (5, 17)	Оценка состояния перед лечением, через 3, 6, 9, 12, 18, 24, 30, 36 месяцев от завершения лучевой терапии.	Осмотр
	II	Умеренный асимптоматичный фиброз, легкая контрактура в зоне облучения, линейная редукция <10%	13% (5, 17)		Осмотр
	III	Выраженная индурация и уменьшение количества жировой клетчатки, контрактура >10% в линейном изменении			Осмотр
	IV	некроз			Осмотр
Острые лучевые повреждения легких	I	Слабые симптомы сухого кашля или одышки при нагрузке	5-15% (5, 8)	До лечения (оценка состояния во время КТ-топометрии), через 1 месяц после завершения лучевой терапии.	Осмотр, рентгенография/ или КТ органов грудной клетки, эргоспирометрия
	II	Постоянный кашель, требующий наркотических противокашлевых средств, одышка при минимальной нагрузке, но не в покое	5-15% (5, 8)		Осмотр, рентгенография/ или КТ органов грудной клетки эргоспирометрия

	III	Сильный кашель, не купируемый наркотическими противокашлевыми средствами, одышка в покое, рентгенологическое выявление острого пульмонита, периодическое назначение кислородотерапии и стероидов			Осмотр, рентгенография/ или КТ органов грудной клетки, эргоспирометрия
	IV	Выраженная дыхательная недостаточность, длительная кислородотерапия или вспомогательная искусственная вентиляция легких			Осмотр, рентгенография/ или КТ органов грудной клетки, эргоспирометрия
Поздние лучевые повреждения легких	I	Эпизодический кашель, одышка при интенсивной физической нагрузке, боль в груди эпизодическая минимально выраженная, рентгенологические отклонения от нормы, Уменьшение дыхательного объема и/или ЖЕЛ на 10-25%	1-15% (5, 8)	Оценка состояния через 3, 6, 9, 12, 18, 24, 30, 36 месяцев от завершения лучевой терапии.	Осмотр, рентгенография, КТ органов грудной клетки, эргоспирометрия
	II	Непостоянная боль в грудной клетке, приступы кашля. Одышка при минимальной физической нагрузке. ЖЕЛ –			

		50-75% от нормальной величины. На рентгенограмме – очаговые тени.		
III		<p>Кашель регулярный, одышка в покое, ограничение всех видов активности</p> <p>Боль в груди</p> <p>Регулярная, интенсивная</p> <p>Выраженные участки с повышенной плотностью тканей в поле облучения</p> <p>Уменьшение дыхательного объема и/или ЖЕЛ на 50–75%</p>		<p>Осмотр, рентгенография, КТ органов грудной клетки, эргоспирометрия</p>
IV		<p>Выраженный, нечувствительный к терапии</p> <p>Исключение всякой физической активности</p> <p>Боль в груди рефрактерная, мучительная</p> <p>Плотный фиброз, значительное сокращение размеров легкого</p> <p>Уменьшение дыхательного объема и/или ЖЕЛ на 75%</p>	<p>Оценка состояния через 3, 6, 9, 12, 18, 24, 30, 36 месяцев от завершения лучевой терапии.</p>	<p>Осмотр, рентгенография, КТ органов грудной клетки, эргоспирометрия</p>

8. Ссылки на литературные источники публикаций результатов научных исследований апробируемого метода в рецензируемых научных журналах и изданиях, в том числе в зарубежных журналах (названия журналов (изданий), их импакт-фактор).

1. Злокачественные новообразования в России в 2020 г (заболеваемость и смертность) Под редакцией А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. Москва, 2021. С.10.
2. Состояние онкологической помощи населению России в 2020 году. Под редакцией А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. Москва, 2021. С.

3. Клинические рекомендации. Рак молочной железы, ID: 379, 2021. [Электронный ресурс]. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/379_4.
4. Сергоманова Н.Н. Постлучевые изменения сердечно-сосудистой системы при комплексном лечении рака молочной железы. Дисс. Канд. Мед. наук. Москва 2005. 123 с
5. М.С. Бардычев, А.Ф.Цыб. Местные лучевые повреждения. "Медицина". Москва. 1985.
6. Афонин Г.В. Адьювантная лучевая терапия в режиме ускоренного гипофракционирования дозы у больных раком молочной железы I-IIIa стадии. Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Обнинск 2020. 22 с.
7. Т.А.Адылханов, А.С.Байсалбаева, Е.О.Косымбаева, и соавт. Анализ ранних и отдаленных результатов гипофракционированной лучевой терапии и внедрение данного метода в программу лечения рака молочной железы// Наука и здравоохранение. 2017. УДК: 618.19:616-006.03-614. Импакт фактор 0,321.
8. Зорина Л. А. Поздние лучевые повреждения легких после лечения рака молочной железы., Дисс.канд.мед.наук, 1988, Обнинск, 172с.
9. И.А.Гладилина, Л.Я. Клеппер, Ю.В Ефимкина, и соавт. Иванова. Гипофракционированный ускоренный режим лучевой терапии у больных после органосохраняющих операций по поводу I-IIa стадий рака молочной железы. Опухоли женской репродуктивной системы. 2016;12(3):17-22. Импакт фактор 0,378.
10. Клинические рекомендации. Рак молочной железы. ID: 279 Год утверждения: 2021 [Электронный ресурс]. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/379_4.
11. Shu-Lian Wang, Hui Fang, Yong-Wen Song, et al. Hypofractionated versus conventional fractionated postmastectomy radiotherapy for patients with high-risk breast cancer: a randomised, non-inferiority, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 019 Mar;20(3):352-360. DOI 10.1016/S1470-2045(18)30813-1. Импакт фактор 41,316
12. Sunil Choudhary, Neha Gupta, Shagun Misra, et al. Comparison of two hypofractionated radiotherapy schedules in locally advanced postmastectomy breast cancer patients/ *J Cancer Res Ther* Oct-Dec 2020;16(6):1331-1335. DOI: 10.4103/jcrt.JCRT_722_19. Импакт фактор 12.701
13. Begg, A., Kogel A. *Clinical radiobiology in 2008 // Radiotherapy Oncology*, 2008, 86, No. 3, P. 295–299. Импакт фактор 6,280.
14. Stuti Ahlawat, Bruce G Haffty, Sharad Goyal, et el/ Hypofractionated Radiation Therapy With Boost in Women With Stages 0 to IIIa Breast Cancer: A Phase 2 Trial. *Int J Radial Biol Phis.* 2016 Jan 1;94(1):118-125. doi: 10.1016/j.ijrobp.2015.09.011. Импакт фактор 7,038.
15. Douglas W Arthur, Monica M Morris, Frank A. Breast cancer: new radiation treatment options. (*Oncology Williston park*). 2004 Nov;18(13):1621-9
16. M I Koukourakis, D Yannakakis. High dose daily amifostine and hypofractionated intensively accelerated radiotherapy for locally advanced breast cancer. A phase I/II study and report on early and late sequellae. *Anticancer Res.* Jul-Aug 2001;21(4B):2973-8. Импакт фактор 2,480.
17. Martin S., Mannino M., Rostom A. et al. *Clinical Trials and Statistics Unit (ICR-CTSU)19Institute of Cancer Research, Sutton, Surrey, UK. 2001.*
18. Joiner M., Kogel A. *Basic Clinical Radiobiology. – A Hodder Arnold Publication. 4th ed, 2009.*
19. Khan F.M., Gerbi B.J. *Treatment Planning in Radiation Oncology. – Lippincott Williams & Wilkins. 3 ed., 2012*

9. Иные сведения, связанные с разработкой метода.

Иные сведения, связанные с разработкой метода, отсутствуют.

III. Цели и задачи клинической апробации

10. Детальное описание целей и задач клинической апробации:

Цель: практическое применение разработанного и ранее применявшегося метода гипофракционной лучевой терапии для подтверждения доказательств его клинико-экономической эффективности и безопасности после радикальной мастэктомии у больных раком молочной железы

Задачи:

1. Сравнить безопасность метода гипофракционной лучевой терапии и метода сравнения (стандартного фракционирования дозы) у больных раком молочной железы после радикальной мастэктомии.
2. Сравнить клиническую эффективность метода гипофракционной лучевой терапии и метода сравнения (стандартного фракционирования дозы) у больных раком молочной железы после радикальной мастэктомии.
3. Сравнить клинико-экономическую эффективность метода гипофракционной лучевой терапии и метода сравнения (стандартного фракционирования дозы) у больных раком молочной железы после радикальной мастэктомии.
4. На основании полученных результатов, подготовить клинические рекомендации и протокол лечения для применения в медицинских учреждениях РФ

IV. Дизайн клинической апробации

11. Научная обоснованность и достоверность полученных на стадии разработки метода данных.

Применение гипофракционирования при лучевой терапии рака молочной железы основано на радиобиологической концепции о чувствительности опухоли молочной железы к некоторому увеличению разовой очаговой дозы в связи с ее низким значением коэффициента α/β в линейно-квадратичной модели (12). Кроме того, с учетом влияния клеточной пролиферации опухоли, применение ускоренных режимов гипофракционирования целесообразно для эффективного осуществления локального контроля опухолевого процесса (18, 19).

При исследовании гипофракционных режимов облучения при раке молочной железы выбор разовых очаговых доз достаточно широк: от 2,66 Гр до 3,3 Гр.

Sunil Choudhary, и соавт. сравнили результаты гипофракционирования в режиме 13 фракций по 3 Гр в течение 2,3 недель (39 Гр) с 15 фракциями по 2,66 Гр (40 Гр) у больных, перенесших мастэктомию по поводу рака молочной железы. Средний период наблюдения составил 47 месяцев и 63,5 месяца в группах 39 Гр и 40 Гр соответственно. Локо-регионарный рецидив наблюдался у 11,8% и 8,6% пациентов в группах 39 Гр и 40 Гр соответственно. Общая выживаемость в 4 года составила 66% и 71,5% в группах 39 Гр и 40 Гр соответственно. Острая кожная токсичность была одинаковой в двух группах. Отек руки был значительно больше в группе больных, получивших 40 Гр за 15 фракций (12).

В исследовании Shu-Lian Wang, Hui Fang и соавт. проводили гипофракционное облучение грудной стенки и лимфатических узлов у больных раком молочной железы после мастэктомии дозой 2,9 Гр в течение 15 фракций. СОД составила 43,5 Гр. 5-летняя кумулятивная частота локальных рецидивов у данной категории пациентов не отличалась от таковой в группе, получавшей традиционную лучевую терапию: 8,3% против 8,1%. При этом существенных различий в частоте развития ранних и поздних лучевых повреждений отмечено не было, за исключением того, что у меньшего числа пациентов в группе гипофракционированной лучевой терапии была острая кожная токсичность 3 степени, чем в группе обычной фракционированной лучевой терапии (14 [3%] из 401 пациента против 32 [8%] из 409 пациентов (11). Имеющиеся опубликованные результаты клинических исследований свидетельствуют о целесообразности дальнейшего изучения и совершенствования данного метода, что позволит достигнуть удовлетворительный локальный контроль при приемлемом уровне токсичности и значительном сокращении сроков проведения лечения.

12. Описание дизайна клинической апробации.

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

№	Основные параметры	Формат данных	Оценка
1	Оценка ранних лучевых реакций кожи, передней грудной стенки аксиллярной области в процессе лечения	Да/нет	I-IV степень
2	Оценка поздних лучевых реакций кожи передней грудной стенки аксиллярной области на сроках наблюдения 3, 6, 9,12, 18, 24, 30, 36 мес	Да/нет	I-IV степень
3	Оценка поздних лучевых реакций подкожной жировой клетчатки передней грудной стенки и аксиллярной области на сроках наблюдения 3, 6, 9,12, 18, 24, 30, 36 мес	Да/нет	I-IV степень
4	Оценка поздних лучевых реакций со стороны сердца при левосторонней локализации на сроках наблюдения 3, 6, 9,12, 18, 24, 30, 36 мес	Да/нет	I-IV степень
5	Оценка острых лучевых реакций со стороны легких в процессе лечения	Да/нет	I-IV степень
6	Оценка поздних лучевых реакций со стороны легких на сроках наблюдения 3, 6, 9,12, 18, 24, 30, 36 мес	Да/нет	I-IV степень
7	Наличие локо-регионарного рецидива на сроках наблюдения 3, 6, 9,12, 18, 24, 30, 36 мес	Да/нет	

№	Вторичные параметры	Результат
1	Оценка клинического статуса с использованием шкалы Карновского до лечения, в процессе и на сроках наблюдения 3, 6, 9,12, 18, 24, 30, 36 мес	%
2	Оценка клинического статуса с использованием шкалы ECOG до лечения, в процессе и на сроках наблюдения 3, 6, 9,12, 18, 24, 30, 36 мес	баллы

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

Клиническая апробация предполагает включение пациентов в две клинические группы: группу клинической апробации и группу сравнения. До включения в исследование проводится сбор жалоб и анамнеза, физикальный осмотр пациентки, пальпация молочной железы, зон регионарного метастазирования послеоперационного рубца, УЗИ мягких тканей послеоперационного рубца, молочной железы и подмышечной области, лабораторное обследование (клинический, биохимический анализы крови, исследование свёртывающей системы крови (коагулограмма), электрокардиография, СРКТ легких, брюшной полости, малого таза, остеосцинтиграфия по показаниям, проводится оценка состояния пациентов и распространенности опухолевого процесса, подписывается информированное согласие. Кроме того, определяется соответствие состояния пациентов критериям включения/исключения. Выполняется лучевая терапия методом гипофракционирования в группе клинической апробации и лучевая терапия методом классического фракционирования в группе сравнения. Срок наблюдения за больной 3 года от завершения лучевой терапии (за этот срок больная получает адъювантную лекарственную терапию согласно стандартам, а также представляется возможным оценить ближайшие онкологические результаты лечения).

Предполагаемое количество, включаемых в апробацию пациентов – 60 человек.

1. До включения в исследование:

а) скрининг пациентов

б) определение соответствия критериям включения/исключения



2. Выполнение топометрической (диагностической) СРКТ органов грудной клетки с шагом 2,5 мм



3. Разработка и верификация плана лучевого лечения



4. Проведение адъювантной лучевой терапии методом гипофракционирования

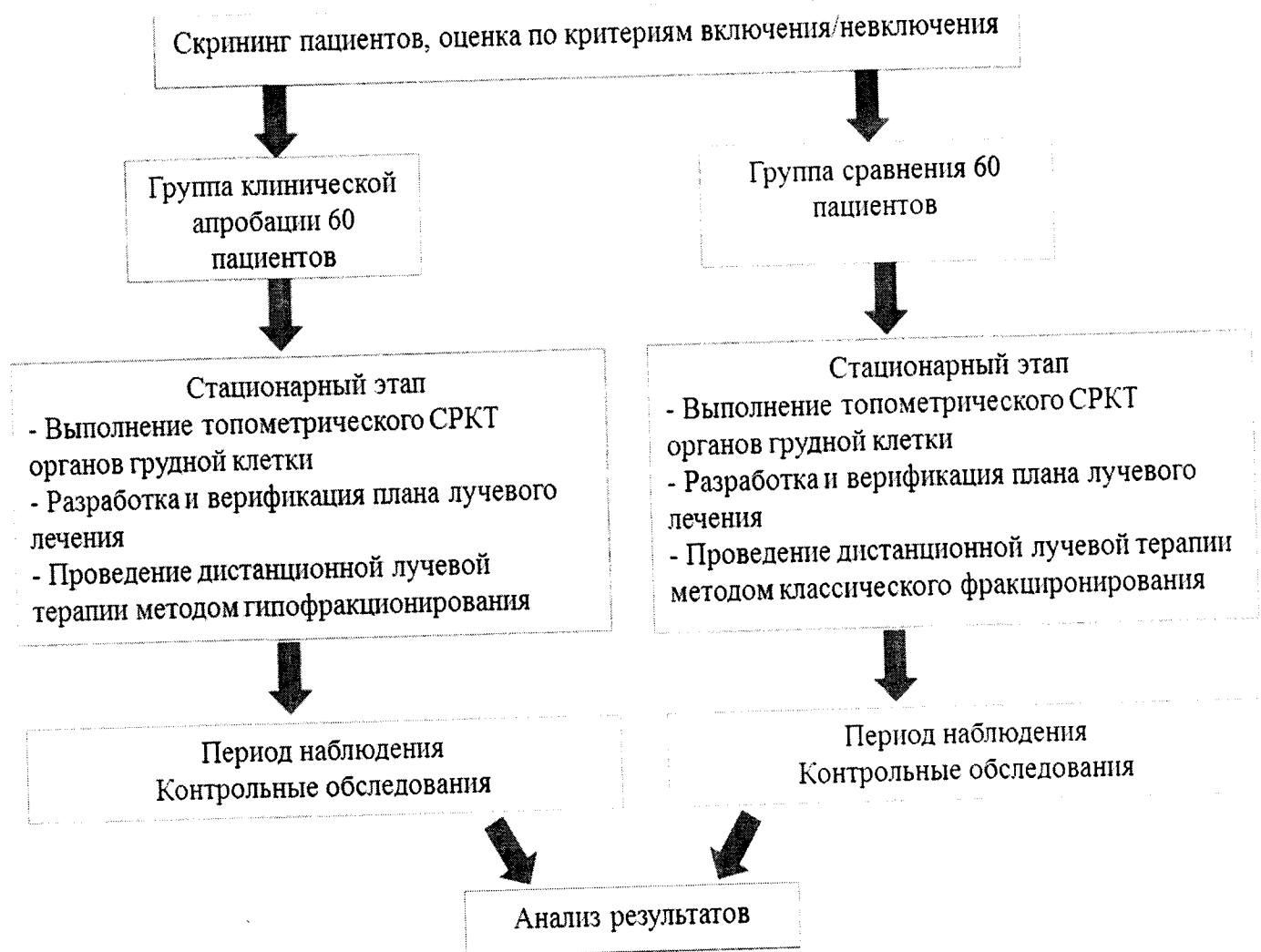


5. Оценка безопасности



6. фаза наблюдения: 3 года от завершения лучевой терапии (проведение адъювантной лекарственной терапии согласно стандартам лечения)

	Скрининг до включения в исследование	Включение в исследование	Лучевая терапия	Фаза наблюдения
Информированное согласие		X		
Сбор жалоб и анамнеза	X			
Физикальный осмотр	X	X	X	X
УЗИ молочных желез и подмышечной области	X			X
СРКТ легких, брюшной полости и малого таза	X			X
Общий анализ крови	X	X	X	
Общий анализ мочи	X	X	X	
Биохимический анализ крови	X	X	X	
Коагулограмма	X	X	X	
ЭКГ	X		X	X
Сопроводительная симптоматическая терапия			X	
Лучевая терапия			X	
Регистрация нежелательных явлений			X	X



12.3. Описание метода, инструкции по его проведению;

Перед каждым этапом терапии предлучевая подготовка больных состоит из: выполняется топометрическая компьютерная томография с шагом 2,5 мм в аксиальной плоскости. Далее в системе планирования лучевой терапии с применением данных диагностических КТ, определяются клинические объемы (CTV и PTV согласно стандартам радиотерапевтического лечения) и критические структуры, предписываются терапевтические дозы. Далее в системе планирования формируется план лучевой терапии в соответствии с предписанными дозами. Проведение верификации плана лечения. Перед сеансом лучевой терапии проводится верификация положения пациента посредством системы позиционирования. После верификации проводится сеанс радиотерапии.

Лучевая терапия проводится фотонами энергией 6 МэВ с разовой очаговой дозой 3,0 Гр за 1 фракцию.

Выбор облучаемых объемов и оконтуривание их, а также критических структур проводился в программе Eclipse. В облучаемую область входила часть ипсилатеральной половины передней грудной стенки, зоны регионарного лимфооттока и, при наличии показаний - ипсилатеральные парастернальные лимфатические узлы. Границами объема CTV (Clinical Target Volume, клинический объем мишени) для передней грудной стенки являлись следующие анатомические ориентиры: верхняя граница – нижний край головки ключицы; нижняя – соответствует нижней границе контралатеральной молочной железы; передняя – 5 мм под поверхностью кожи; задняя – основные грудные мышцы и ребра и межреберные мышцы там, где нет грудных мышц; латеральная – средняя аксиллярная линия, исключая широчайшую мышцу спины; медиальная граница – реберно-ключичные сочленения. Объем CTV, включавший зоны регионарного лимфооттока, являлся

суммацией объёмов СТВ отдельных групп регионарных лимфоузлов со следующими границами. I уровень аксиллярных лимфоузлов: верхняя – место пересечения аксиллярными кровеносными сосудами латерального края малой грудной мышцы; нижняя – уровень 4-5 ребер; передняя – передние поверхности большой грудной мышцы и широчайшей мышцы спины; задняя – передняя поверхность подлопаточной мышцы; латеральная – медиальный край широчайшей мышцы спины; медиальная – латеральный край малой грудной мышцы. II уровень аксиллярных лимфоузлов: верхняя – место пересечения аксиллярными кровеносными сосудами медиального края малой грудной мышцы; нижняя – место пересечения аксиллярными кровеносными сосудами латерального края малой грудной мышцы; передняя – передняя поверхность малой грудной мышцы; задняя – рёбра и межрёберные мышцы; латеральная – латеральный край малой грудной мышцы; медиальная – медиальный край малой грудной мышцы. III уровень аксиллярных лимфоузлов: верхняя – место соединения малой грудной мышцы и клювовидного отростка; нижняя – место пересечения аксиллярными кровеносными сосудами медиального края малой грудной мышцы; передняя – задняя поверхность большой грудной мышцы; задняя – рёбра и межрёберные мышцы; латеральная – медиальный край малой грудной мышцы; медиальная – соединение подключичной и внутренней яремных вен. Лимфатические узлы IV уровня: верхняя - краниальная протяженность подключичной артерии+5мм, нижняя — подключичная вена+5мм, соединяясь с верхним краем интрамаммарных узлов, спереди — Грудино-ключично-сосцевидная мышца, дорсальный край ключицы, сзади — плевра, медиально - включая яремную вену без края; исключая щитовидную железу и общую сонную артерию, латерально - Включает передние лестничные мышцы и соединяется с медиальной границей III аксиллярного уровня. Парастернальные лимфатические узлы — верхняя граница — каудальный край IV уровня, нижняя — краниальный край 4 ребра, спереди - передний край сосудистой области, сзади -плевра, медиальная и латеральная — 5 мм медиально и латерально от внутренней маммарной вены.

Начало лучевой терапии осуществляется не позже среды (понедельник/вторник/среда), с учетом перерыва на субботу и воскресенье.

График проведения сеансов гипофракционной дистанционной лучевой терапии с учетом проведения первого сеанса

День недели	понедельник	вторник	среда	четверг	пятница	суббота	воскресенье
Номер сеанса	1	2	3	4	5	перерыв	перерыв
Номер сеанса	6	7	8	9	10	перерыв	перерыв
Номер сеанса	11	12	13	-	-	-	-

День недели	понедельник	вторник	среда	четверг	пятница	суббота	воскресенье
Номер сеанса	-	1	2	3	4	перерыв	перерыв
Номер сеанса	5	6	7	8	9	перерыв	перерыв
Номер сеанса	10	11	12	13	-	-	-

суммацией объёмов СТВ отдельных групп регионарных лимфоузлов со следующими границами. I уровень аксиллярных лимфоузлов: верхняя – место пересечения аксиллярными кровеносными сосудами латерального края малой грудной мышцы; нижняя – уровень 4-5 ребер; передняя – передние поверхности большой грудной мышцы и широчайшей мышцы спины; задняя – передняя поверхность подлопаточной мышцы; латеральная – медиальный край широчайшей мышцы спины; медиальная – латеральный край малой грудной мышцы. II уровень аксиллярных лимфоузлов: верхняя – место пересечения аксиллярными кровеносными сосудами медиального края малой грудной мышцы; нижняя – место пересечения аксиллярными кровеносными сосудами латерального края малой грудной мышцы; передняя – передняя поверхность малой грудной мышцы; задняя – рёбра и межрёберные мышцы; латеральная – латеральный край малой грудной мышцы; медиальная – медиальный край малой грудной мышцы. III уровень аксиллярных лимфоузлов: верхняя – место соединения малой грудной мышцы и клювовидного отростка; нижняя – место пересечения аксиллярными кровеносными сосудами медиального края малой грудной мышцы; передняя – задняя поверхность большой грудной мышцы; задняя – рёбра и межрёберные мышцы; латеральная – медиальный край малой грудной мышцы; медиальная – соединение подключичной и внутренней яремных вен. Лимфатические узлы IV уровня: верхняя - краниальная протяженность подключичной артерии+5мм, нижняя — подключичная вена+5мм, соединяясь с верхним краем интрамаммарных узлов, спереди — Грудино-ключично-сосцевидная мышца, дорсальный край ключицы, сзади — плевра, медиально - включая яремную вену без края; исключая щитовидную железу и общую сонную артерию, латерально - Включает передние лестничные мышцы и соединяется с медиальной границей III аксиллярного уровня. Парастернальные лимфатические узлы — верхняя граница — каудальный край IV уровня, нижняя — краниальный край 4 ребра, спереди - передний край сосудистой области, сзади -плевра, медиальная и латеральная — 5 мм медиально и латерально от внутренней маммарной вены.

Начало лучевой терапии осуществляется не позже среды (понедельник/вторник/среда), с учетом перерыва на субботу и воскресенье.

График проведения сеансов гипофракционной дистанционной лучевой терапии с учетом проведения первого сеанса

День недели	понедельник	вторник	среда	четверг	пятница	суббота	воскресенье
Номер сеанса	1	2	3	4	5	перерыв	перерыв
Номер сеанса	6	7	8	9	10	перерыв	перерыв
Номер сеанса	11	12	13	-	-	-	-

День недели	понедельник	вторник	среда	четверг	пятница	суббота	воскресенье
Номер сеанса	-	1	2	3	4	перерыв	перерыв
Номер сеанса	5	6	7	8	9	перерыв	перерыв
Номер сеанса	10	11	12	13	-	-	-

День недели	понедельник	вторник	среда	четверг	пятница	суббота	воскресенье
Номер сеанса	-	-	1	2	3	перерыв	перерыв
Номер сеанса	4	5	6	7	8	перерыв	перерыв
Номер сеанса	9	10	11	12	13	-	-

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

До лечения проводится предварительное обследование и отбор больных в соответствии с критериями включения/исключения. Этап лечения включает в себя предлучевую топометрическую разметку и проведение лучевой терапии. Этап наблюдения предполагает наблюдение за пациентами в течение 2 лет от даты завершения лучевой терапии. В течение этого срока больная получает адьювантную терапию согласно стандартам, а также представляется возможным оценить отдаленные онкологические результаты, качество жизни больной. Исследование будет проводиться в течение 3 лет (2022-2024 гг.). Состоит из двух следующих этапов: 1 этап (2022-2024 гг.) - отбор и обследование больных, подбор в соответствии с критериями включения/исключения и проведение лечения согласно протоколу (всего 60 больных: 2022 г. – 10 человек, 2023 г. – 25 человек; 2024 г. – 25 человек). 2 этап (2022-2024 гг.) - наблюдение за больными в течение 3-х лет, оценка эффективности и безопасности лечения.

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

Все данные регистрируются в истории болезни (за исключением катамнестических сведений) и дублируются в индивидуальную карту пациента (карта прилагается).

ФИО пациента

Дата рождения

Контактные данные (включая родственников пациента)

Клинический диагноз

Гистотип опухоли

Молекулярно-биологический подтип опухоли

Сопутствующие заболевания.

Данные физикального обследования на момент первичного обследования и на этапах лечения.

Данные лабораторного и инструментального обследования на момент первичного обследования и на этапах лечения.

Сроки и объем хирургического вмешательства

Нежелательные побочные явления в процессе лечения, степень выраженности, связь с проводимым лечением, сроки их разрешения

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

13. Критерии включения пациентов.

Параметр	Критерий включения пациентов
Наименование заболевания (состояния) пациента в соответствии с МКБ-10	Рак молочной железы
Код заболевания (состояния) пациента в соответствии с МКБ-10	C50.
Пол пациентов	женский
Возраст пациентов	старше 18-и лет
Другие дополнительные сведения	<ol style="list-style-type: none"> 1. Пациенты, не имеющие противопоказаний для проведения ЛТ с раком молочной железы на этапах комбинированного и комплексного лечения, после радикальной мастэктомии. 2. Отсутствие в анамнезе и статусе у больных других тяжелых соматических заболеваний, которые могли бы повлиять на течение болезни и прогноз. 3. Рак молочной железы стадии IIA (T1N1M0), IIB (T2N1M0, T3N0M0), IIIA (T1N2M0, T2N2M0, T3N1M0, T3N2M0), IIIB (T4N0M0, T4N1M0, T4N2M0) и IIIC (любая T N3M0, после радикальной мастэктомии без реконструкции). 4. Общее состояние по шкале Карновского 70 или более баллов. 5. Адекватная функция костного мозга, выраженная в следующих показателях периферической крови: количество нейтрофилов $\geq 1,0 \times 10^9$/л, тромбоцитов $\geq 80 \times 10^9$ /л, гемоглобин ≥ 90 г/л.
	Наличие подписанного информированного добровольного согласия на участие в КА

14. Критерии невключения пациентов.

№	Критерий невключения пациентов
1	Пациентки после различных вариантов органосохранных операций по поводу рака молочной железы, а также мастэктомий с реконструкциями
2	Больные раком молочной железы с Her2 – положительным подтипом
3	Военнослужащие, за исключением военнослужащих, проходящих военную службу по контракту ¹ .
3	Лица, страдающих психическими расстройствами ² .
4	Лица задержанные, заключенные под стражу, отбывающие наказание в виде ограничения свободы, ареста, лишения свободы либо административного ареста.
5	Острое инфекционное заболевание.

¹ кроме случаев, если соответствующие методы специально разработаны для применения в условиях военных действий, чрезвычайных ситуаций, профилактики и лечения заболеваний и поражений, полученных в результате воздействия неблагоприятных химических, биологических, радиационных факторов

² кроме случаев, если соответствующие методы предназначены для лечения психических заболеваний.

6	Нарушение функции печени (билирубин > 2х ВГН); увеличение концентрации аланиновой трансаминазы (ALT(SGPT)) и аспартаттрансаминазы (AST(SGOT)) более чем в 3х ВГН.
7	Почечная недостаточность (креатинин >115 ммоль/л и/или клиренс креатинина согласно формуле Кокрафта-Гоулта <50 мл/мин)
8	МНО или протромбиновое время более 1,5-кратного превышение верхней границы нормы.
9	Наличие медицинских противопоказаний к проведению лечения предложенным методом.
10	Беременность, кормление грудью или невыполнение соответствующих мер по контролю детородной функции в течение исследования.
11	Противопоказания к лучевой терапии.
12	Наличие в организме пациента имплантов: наличие имплантированного кардиостимулятора; наличие имплантированных помп, насосов (при условии их расположения в непосредственной близости от индуктора поля)

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

№	Критерий исключения пациентов	Периодичность оценки критерия
1	При отзыве информированного согласия	В любой момент
2	Отказ пациента от продолжения участия в клинической апробации	В любой момент
3	По решению врача-исследователя при невозможности продолжать исследования без риска для пациента	В любой момент
4	Диагностирование сопутствующего заболевания или лучевой терапии, которое не позволяет продолжать принимать участие в клинической апробации или требует такого изменения предполагаемого метода лечения, которое не допускается в клинической апробации	В любой момент
5	Непереносимые нежелательные явления, которые могут быть связаны или не связаны с проводимой клинической апробацией	В любой момент
6	Любые другие причины, по усмотрению врача	В любой момент

VI. Медицинская помощь в рамках клинической апробации

16. Вид, форма и условия оказания медицинской помощи.

Вид медицинской помощи - специализированная, в том числе высокотехнологичная медицинская помощь

(первичная медико-санитарная помощь, специализированная, в том числе высокотехнологичная медицинская помощь, скорая медицинская помощь, паллиативная медицинская помощь)

в рамках клинической апробации

Форма оказания медицинской помощи – плановая медицинская помощь

(экстренная, неотложная, плановая)

Условия оказания медицинской помощи - стационарно

(амбулаторно, в дневном стационаре, стационарно)

17. Перечень медицинских услуг (медицинских вмешательств).

№	Код МУ	Наименование медицинской услуги	Кратность	Цель
Стационарный этап				
1	A01.30.009	Сбор анамнеза и жалоб терапевтический	1	Определение исходного статуса
2	A01.20.005	Визуальное исследование молочных желез	1	Определение исходного статуса
3	B01.038.005	Ежедневный осмотр врачом-радиотерапевтом с наблюдением и уходом среднего и младшего медицинского персонала в отделении стационара	19	Контроль и коррекция проводимой терапии
4	A01.20.006	Пальпация молочных желез	2	Определение исходного статуса и контроль проведенного лечения
5	A07.30.046	Измерение частоты дыхания	19	контроль текущего статуса
6	A07.30.044	Измерение частоты сердцебиения	19	контроль текущего статуса
7	A02.12.01	Исследование частоты пульса	19	контроль текущего статуса
8	A02.12.002	Измерение артериального давления на периферических артериях	19	контроль текущего статуса
9	A02.31.001	Термометрия общая	19	контроль текущего статуса
10	A02.01.001	Измерение массы тела	1	Определение исходного статуса
11	A02.03.005	Измерение роста	1	Определение исходного статуса
12	A04.06.002	Ультразвуковое исследование лимфатических узлов (одна анатомическая зона)	1	Определение исходного статуса
13	A05.10.001	Регистрация электрокардиограммы	1	Определение исходного статуса
14	A05.10.007	Расшифровка, описание и интерпретация электрокардиографических данных	1	Определение исходного статуса
15	A06.20.008.001	Спиральная компьютерная томография легких	1	Определение исходного статуса
16	A06.20.002.001	Спиральная компьютерная томография малого таза	1	Определение исходного статуса
17	A06.30.005.001	Спиральная компьютерная томография органов брюшной полости и забрюшинного пространства	1	Определение исходного статуса
18	A11.05.001	Взятие крови из пальца	3	контроль текущего статуса
19	A11.12.009	Взятие крови из периферической вены	3	контроль текущего статуса
20	B03.016.003	Общий (клинический) анализ крови развернутый	3	контроль текущего статуса
21	B03.016.004	Анализ крови биохимический	3	контроль

№	Код МУ	Наименование медицинской услуги	Кратность	Цель
Стационарный этап				
		общетерапевтический		текущего статуса
22	B03.016.006	Общий (клинический) анализ мочи	3	контроль текущего статуса
23	B03.005.006	Коагулограмма (ориентировочное исследование системы гемостаза)	3	контроль текущего статуса
24	A12.05.005	Определение основных групп крови (А,В,0)	1	Определение исходного статуса
25	A12.05.006	Определение антигена D системы Резус (резус-фактор)	1	Определение исходного статуса
26	A07.30.049	Оконтуривание первичной опухоли и критических органов (одна анатомическая зона)	1	определение объемов облучения
27	A07.30.020	Дозиметрическое планирование лучевой терапии	1	подготовка плана лечения
29	A07.30.021	Дозиметрический и радиометрический контроль лучевой терапии	1	контроль облучения

№	Код МУ	Наименование медицинской услуги	Кратность	Цель
Амбулаторный этап				
1	A01.30.009	Сбор анамнеза и жалоб терапевтический	9	Контроль проведенного лечения
2	A01.20.005	Визуальное исследование молочных желез	9	Контроль проведенного лечения
3	A01.20.006	Пальпация молочных желез	9	Контроль проведенного лечения
4	A07.30.046	Измерение частоты дыхания	9	Контроль проведенного лечения
5	A07.30.044	Измерение частоты сердцебиения	9	Контроль проведенного лечения
6	A02.12.01	Исследование частоты пульса	9	Контроль проведенного лечения
7	A02.12.002	Измерение артериального давления на периферических артериях	9	Контроль проведенного лечения
8	A04.06.002	Ультразвуковое исследование лимфатических узлов (одна анатомическая зона)	9	Контроль проведенного лечения
9	A05.10.001	Регистрация электрокардиограммы	9	Контроль проведенного лечения
10	A05.10.007	Расшифровка, описание и интерпретация электрокардиографических данных	9	Контроль проведенного лечения
11	A06.20.008.001	Спиральная компьютерная томография легких	7	Контроль проведенного

№	Код МУ	Наименование медицинской услуги	Кратность	Цель
Амбулаторный этап				
				лечения
12	A11.05.001	Взятие крови из пальца	9	Контроль проведенного лечения
13	A11.12.009	Взятие крови из периферической вены	9	Контроль проведенного лечения
14	B03.016.003	Общий (клинический) анализ крови развернутый	9	Контроль проведенного лечения
15	B03.016.004	Анализ крови биохимический общетерапевтический	9	Контроль проведенного лечения
16	B03.016.006	Общий (клинический) анализ мочи	9	Контроль проведенного лечения
17	A12.09.002.003	Эргоспирометрия	9	Контроль проведенного лечения
18	A04.10.002.21	Ультразвуковое исследование сердца	9	Контроль проведенного лечения
19	A06.09.007.002	Рентгенография легких цифровая	2	Контроль проведенного лечения

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

№	Международное непатентованное наименование/группировочное (химическое) наименование	Способ введения	Средняя разовая доза	Частота приема в день	Продолжительность приема	Средняя курсовая доза	Единицы измерения дозы	Обоснование назначения
Стационарный этап								

наименования специализированных продуктов лечебного питания, частота приема, объем используемого продукта лечебного питания;

№	Наименование	Единицы измерения	Кол-во израсходованных ед.	Средний курсовой объем
Стационарный этап				
Стационарный этап				

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

№	Наименование в соответствии с Номенклатурной классификацией медицинских изделий по видам	Частота применения	Среднее количество
Стационарный этап			
1	Перчатки нестерильные	1	20
2	Устройство для иммобилизации взрослого пациента 0,5 см * 30 см * 30 см	0,16	Устройство для иммобилизации взрослого пациента 0,5 см * 30 см * 30 см
3	Устройство для иммобилизации взрослого пациента 1 см * 30 см * 30 см	0,16	Устройство для иммобилизации взрослого пациента 1 см * 30 см * 30 см

VII. Оценка эффективности метода

19. Перечень показателей эффективности.

Наименование первичного критерия эффективности
Частота и характер осложнений, безрецидивная выживаемость

20. Перечень критериев дополнительной ценности.

№	Наименование вторичного критерия эффективности
1.	Оценка состояния пациентов с использованием шкалы Карновского,
2.	Оценка состояния пациентов с использованием шкалы ECOG

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

№	Показатель эффективности	Методы оценки	Сроки оценки
1.	Характер и частота лучевых повреждений	Визуальный осмотр, ЭКГ, Эхокардиография, КТ органов грудной клетки. Статистическая оценка показателей частоты и выраженности лучевых реакций	В процессе лечения и на этапах наблюдения 3, 6, 9,12, 18, 24, 30, 36 мес
2	Безрецидивная выживаемость	Статистический	Этапы наблюдения 3, 6, 9,12, 18, 24, 30, 36 мес
3.	шкала Карновского	Осмотр	До лечения, в процессе лечения и на этапах наблюдения 3, 6, 9,12, 18, 24, 30, 36 мес
4	шкала ECOG	Осмотр	До лечения, в процессе лечения и на этапах наблюдения 3, 6, 9,12, 18, 24, 30, 36 мес

VIII. Статистика

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

Полученные данные будут сформированы в формате таблиц Microsoft Office Excel, для удобства последующего импортирования в статистическую программу. Статистическая обработка материала предусматривает группировку данных, вычисление интенсивных и экстенсивных показателей, определение средних относительных величин, определение достоверной разницы сравниваемых величин

Для каждого показателя, измеряемого по количественной шкале, будет рассчитано среднее групповое значение, среднее квадратичное отклонение и стандартная ошибка среднего. Для показателей, измеряемых по номинальной или ранговой шкале, будут определены соответствующие частоты выявления разных градаций каждого показателя в процентах. Связи между показателями будут оценены по величине коэффициентов линейной корреляции. Статистическая достоверность различий между значениями количественных показателей в группе больных будет вычислена с помощью модифицированного t-критерия Стьюдента для независимых выборок, а ранговых показателей - по 2%- критерию Фишера

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.

Планируемое число пациентов (60) обосновано потребностями статистического анализа: сохранение уровня локального контроля 95% в группе клинической апробации (в соответствии с данными литературы). При этом, если верхний лимит одностороннего доверительного интервала (или, что эквивалентно, 90% двустороннего доверительного интервала) исключит разницу в пользу группы сравнения более 10%, то с достоверностью 5% и мощностью 80% можно будет подтвердить гипотезу о не меньшей эффективности метода лечения в группе клинической апробации. Для расчета размера выборки, достаточной для достоверной оценки достигнутого результата был использован онлайн калькулятор <https://www.sealedenvelope.com/power/binary-noninferior/>.

IX. Объем финансовых затрат

24. Описание применяемого метода расчета объема финансовых затрат на оказание медицинской помощи в рамках КА

Нормативы финансовых затрат формируются исходя из прямых и косвенных затрат, связанных с оказанием государственных услуг.

В составе прямых затрат учтены следующие виды расходов:

- Затраты на оплату труда и начисления на выплате по оплате труда работников учреждения, непосредственно участвующих в оказании государственной услуги;

- Затраты на приобретение материальных запасов, непосредственно потребляемых в процессе оказания государственной услуги.

В составе косвенных затрат учтены следующие виды расходов:

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

- Затраты на общехозяйственные нужды.

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

- Нормативный. Используется для расчета норматива затрат на оплату труда и начисления на выплаты по оплате труда;

- Структурный. Используется для расчета нормативов затрат на приобретение материальных запасов, коммунальные услуги и общехозяйственные нужды.

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

перечень медицинских услуг (наименования и кратность применения);

№	Наименование медицинской услуги (МУ)	Стоимость МУ	Кратность применения	Затраты на МУ, руб.	Источник сведений о стоимости
I. Стационарный этап					
1	Сбор анамнеза и жалоб терапевтический	1500	1	1500	Фактически сложившиеся расходы в учреждении на данный вид медицинской услуги в учреждении
2	Визуальное исследование молочных желез	50	1	50	Фактически сложившиеся расходы в учреждении на данный вид медицинской услуги в учреждении
3	Ежедневный осмотр врачом-радиотерапевтом с наблюдением и уходом среднего и младшего медицинского персонала в отделении стационара	1700	19	32300	Фактически сложившиеся расходы в учреждении на данный вид медицинской услуги в учреждении
4	Пальпация молочных желез	50	2	100	Фактически сложившиеся расходы в учреждении на данный вид медицинской услуги в учреждении
5	Измерение частоты дыхания	50	19	950	Фактически сложившиеся расходы в учреждении на данный вид медицинской услуги в учреждении
6	Измерение частоты сердцебиения	50	19	950	Фактически сложившиеся расходы в

№	Наименование медицинской услуги (МУ)	Стоимость МУ	Кратность применения	Затраты на МУ, руб.	Источник сведений о стоимости
					учреждении на данный вид медицинской услуги в учреждении
7	Исследование частоты пульса	50	19	950	Фактически сложившиеся расходы в учреждении на данный вид медицинской услуги в учреждении
8	Измерение артериального давления на периферических артериях	50	19	950	Фактически сложившиеся расходы в учреждении на данный вид медицинской услуги в учреждении
9	Термометрия общая	50	19	950	Фактически сложившиеся расходы в учреждении на данный вид медицинской услуги в учреждении
10	Измерение массы тела	50	1	50	Фактически сложившиеся расходы в учреждении на данный вид медицинской услуги в учреждении
11	Измерение роста	50	1	50	Фактически сложившиеся расходы в учреждении на данный вид медицинской услуги в учреждении
12	Ультразвуковое исследование лимфатических узлов (одна анатомическая зона)	1600	1	1600	Фактически сложившиеся расходы в учреждении на данный вид медицинской услуги в учреждении
13	Регистрация электрокардиограммы	650	1	650	Фактически сложившиеся расходы в учреждении на данный вид медицинской услуги в учреждении

№	Наименование медицинской услуги (МУ)	Стоимость МУ	Кратность применения	Затраты на МУ, руб.	Источник сведений о стоимости
					в учреждении
14	Расшифровка, описание и интерпретация электрокардиографических данных	200	1	200	Фактически сложившиеся расходы в учреждении на данный вид медицинской услуги в учреждении
15	Спиральная компьютерная томография легких	5700	1	5700	Фактически сложившиеся расходы в учреждении на данный вид медицинской услуги в учреждении
16	Спиральная компьютерная томография малого таза	3000	1	3000	Фактически сложившиеся расходы в учреждении на данный вид медицинской услуги в учреждении
17	Спиральная компьютерная томография органов брюшной полости и забрюшинного пространства	5000	1	5000	Фактически сложившиеся расходы в учреждении на данный вид медицинской услуги в учреждении
17	Взятие крови из пальца	100	3	300	Фактически сложившиеся расходы в учреждении на данный вид медицинской услуги в учреждении
18	Взятие крови из периферической вены	200	3	600	Фактически сложившиеся расходы в учреждении на данный вид медицинской услуги в учреждении
19	Общий (клинический) анализ крови развернутый	500	3	1500	Фактически сложившиеся расходы в учреждении на данный вид медицинской услуги в учреждении
20	Анализ крови биохимический	1500	3	4500	Фактически сложившиеся

№	Наименование медицинской услуги (МУ)	Стоимость МУ	Кратность применения	Затраты на МУ, руб.	Источник сведений о стоимости
	общетерапевтический				расходы в учреждении на данный вид медицинской услуги в учреждении
21	Общий (клинический) анализ мочи	400	3	1200	Фактически сложившиеся расходы в учреждении на данный вид медицинской услуги в учреждении
22	Коагулограмма (ориентировочное исследование системы гемостаза)	4000	1	4000	Фактически сложившиеся расходы в учреждении на данный вид медицинской услуги в учреждении
23	Определение основных групп крови (А,В,0)	400	1	400	Фактически сложившиеся расходы в учреждении на данный вид медицинской услуги в учреждении
24	Определение резус-принадлежности	250	1	250	Фактически сложившиеся расходы в учреждении на данный вид медицинской услуги в учреждении
26	Оконтуривание первичной опухоли и критических органов (одна анатомическая зона)	2900	1	2900	Фактически сложившиеся расходы в учреждении на данный вид медицинской услуги в учреждении
27	Дозиметрическое планирование лучевой терапии	7500	1	7500	Фактически сложившиеся расходы в учреждении на данный вид медицинской услуги в учреждении

№	Наименование медицинской услуги (МУ)	Стоимость МУ	Кратность применения	Затраты на МУ, руб.	Источник сведений о стоимости
---	--------------------------------------	--------------	----------------------	---------------------	-------------------------------

№	Наименование медицинской услуги (МУ)	Стоимость МУ	Кратность применения	Затраты на МУ, руб.	Источник сведений о стоимости
Амбулаторный этап					
1	Сбор анамнеза и жалоб терапевтический	1500	9	13500	Фактически сложившиеся расходы в учреждении на данный вид медицинской услуги в учреждении
2	Визуальное исследование молочных желез	50	9	450	Фактически сложившиеся расходы в учреждении на данный вид медицинской услуги в учреждении
3	Пальпация молочных желез	50	9	450	Фактически сложившиеся расходы в учреждении на данный вид медицинской услуги в учреждении
4	Измерение частоты дыхания	50	9	450	Фактически сложившиеся расходы в учреждении на данный вид медицинской услуги в учреждении
5	Измерение частоты сердцебиения	50	9	450	Фактически сложившиеся расходы в учреждении на данный вид медицинской услуги в учреждении
6	Исследование частоты пульса	50	9	450	Фактически сложившиеся расходы в учреждении на данный вид медицинской услуги в учреждении
7	Измерение артериального давления на периферических артериях	50	9	450	Фактически сложившиеся расходы в учреждении на данный вид медицинской услуги в учреждении
8	Ультразвуковое исследование лимфатических узлов (одна анатомическая зона)	1600	9	14400	Фактически сложившиеся расходы в учреждении на данный вид медицинской услуги в учреждении
9	Регистрация электрокардиограммы	650	9	5850	Фактически сложившиеся расходы в учреждении на

№	Наименование медицинской услуги (МУ)	Стоимость МУ	Кратность применения	Затраты на МУ, руб.	Источник сведений о стоимости
					данный вид медицинской услуги в учреждении
10	Расшифровка, описание и интерпретация электрокардиографических данных	200	9	1800	Фактически сложившиеся расходы в учреждении на данный вид медицинской услуги в учреждении
11	Спиральная компьютерная томография легких	5700	7	39900	Фактически сложившиеся расходы в учреждении на данный вид медицинской услуги в учреждении
12	Взятие крови из пальца	100	9	900	Фактически сложившиеся расходы в учреждении на данный вид медицинской услуги в учреждении
13	Взятие крови из периферической вены	200	9	1800	Фактически сложившиеся расходы в учреждении на данный вид медицинской услуги в учреждении
14	Общий (клинический) анализ крови развернутый	500	9	4500	Фактически сложившиеся расходы в учреждении на данный вид медицинской услуги в учреждении
15	Анализ крови биохимический общетерапевтический	1500	9	13500	Фактически сложившиеся расходы в учреждении на данный вид медицинской услуги в учреждении
16	Общий (клинический) анализ мочи	400	9	3600	Фактически сложившиеся расходы в учреждении на данный вид медицинской услуги в учреждении
17	Эргоспирометрия	1700	9	15300	Фактически сложившиеся расходы в учреждении на данный вид медицинской услуги в учреждении
18	Ультразвуковое	1700	9	15300	Фактически

№	Наименование медицинской услуги (МУ)	Стоимость МУ	Кратность применения	Затраты на МУ, руб.	Источник сведений о стоимости
	исследование сердца				сложившиеся расходы в учреждении на данный вид медицинской услуги в учреждении
19	Рентгенография легких цифровая	800	2	1600	Фактически сложившиеся расходы в учреждении на данный вид медицинской услуги в учреждении

перечень используемых лекарственных препаратов для медицинского применения (наименования и кратность применения), зарегистрированных в Российской Федерации в установленном порядке;

№	Международное непатентованное наименование	Стоимость 1 дозы, руб.	Среднее количество доз на 1 пациента, руб.	Стоимость 1 курса лечения препаратом, руб.	Количество пациентов, получающих препарат, чел.	Затраты на лекарственный препарат, руб.	Источник сведений о стоимости
1							

перечень используемых медицинских изделий, в том числе имплантируемых в организм человека, зарегистрированных в Российской Федерации в установленном порядке;

№	Наименование в соответствии с Номенклатурной классификацией медицинских изделий по видам	Стоимость 1 единицы	Количество	Затраты на медицинское изделие, руб.	Источник сведений о стоимости
1	Перчатки хирургические из латекса гевеи, опудренные	44,89	20	897,8	Заключенные ГПД, по итогам проведения закупочных процедур, в соответствии с 44-ФЗ
2	Устройство для иммобилизации взрослого пациента 0,5 см * 30 см * 30 см	10 999,89	0,16	1 759,98	Заклученные ГПД, по итогам проведения закупочных процедур, в соответствии с 44-ФЗ
3	Устройство для иммобилизации взрослого пациента 1 см * 30 см * 30 см	12 643,92	0,16	2 023,03	Заклученные ГПД, по итогам проведения закупочных процедур, в соответствии с 44-ФЗ

перечень используемых биологических материалов (кровь, препараты крови, гемопоэтические клетки, донорские органы и ткани);

№	Наименование	Цена 1 курса, руб.	Количество пациентов, получающих курс, чел.	Общая стоимость, руб.	Источник сведений о стоимости
1					
2					
3					

виды лечебного питания, включая специализированные продукты лечебного питания; иное.

Расчет

финансовых затрат на оказание медицинской помощи одному пациенту по каждому протоколу клинической апробации методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации

Наименование затрат	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	124 960,00
2. Затраты на приобретение материальных запасов (лекарственных препаратов, медицинского инструментария, реактивов, химикатов, мягкого инвентаря, прочих расходных материалов, включая импланты, вживляемые в организм человека, других медицинских изделий) и особо ценного движимого имущества, потребляемых (используемых) в рамках оказания медицинской помощи по каждому протоколу клинической апробации	79 600,81
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)	27220,00
4.1. из них расходы на оплату труда с начислениями на выплаты по оплате труда работников, которые не принимают непосредственного участия в реализации протокола клинической апробации	7643,00
Итого:	231780,81



(Handwritten signature)

Кит О.И.

Приложение. Индивидуальная регистрационная карта наблюдения пациента в рамках клинической апробации метода

ФИО пациента		
Рандомизационный номер		
№ амбулаторной карты		
Дата рождения		
Дата подписания информированного согласия		
Контактные данные (включая родственников пациента)		
Визит: СКРИНИНГ		
Локализация первичной опухоли		T ___ N ___ M
Вовлечение регионарных лимфоузлов (по данным патоморфологического исследования)	Да/Нет	
Размер первичной опухоли (по данным патоморфологического исследования)		
Гистологический тип		
Молекулярно-биологический тип опухоли (данные ИГХ)		
BRCA 1,2 статус (если известен)		
Предшествующий анамнез заболевания		
дата выявления		
Лекарственное лечение (неoadьювантное)	ДА/НЕТ	
Хирургическое лечение		
Лекарственное лечение (адьювантная химиотерапия)	ДА/НЕТ	
Лекарственное лечение (адьювантная гормонотерапия)	ДА/НЕТ	
Сопутствующая патология		
Соответствие критериям включения	ДА/НЕТ	
Соответствие критериям исключения	ДА/НЕТ	
Стационарный этап		
Даты проведенной лучевой терапии методом гипофракционирования дозы		
Оценка непосредственной эффективности		
Дата:		
Острые лучевые реакции	ЕСТЬ/НЕТ (если есть – указать вид, степень)	
Оценка состояния в соответствии с ECOG и статусом Карновского		

Адьювантная терапия	
Лучевая терапия	ДА/НЕТ (если есть – указать вид)
Химиотерапия	ДА/НЕТ (если есть – указать какая)
Гормонотерапия	ДА/НЕТ (если есть – указать какая)
Контакт: НАБЛЮДЕНИЕ (через 3, 6, 9, 12, 15, 18, 24, 30, 36 месяцев)	
Локальный рецидив	ЕСТЬ/НЕТ
Отдаленные метастазы (по данным СРКТ)	ЕСТЬ/НЕТ
Состояние кожи и подкожной жировой клетчатки на предмет поздних лучевых реакций (по данным осмотра, УЗИ мягких тканей)	
Состояние сердечно-сосудистой системы на предмет поздних лучевых реакций (по данным ЭКГ, УЗИ сердца)	
Состояние дыхательной системы на предмет поздних лучевых реакций (по данным спиральной компьютерной томографии, цифровой рентгенографии органов грудной клетки, спирометрии)	
Оценка состояния в соответствии с ECOG и статусом Карновского	
Прекращение участия в исследовании	
Дата:	
Причина	

федеральное государственное
бюджетное учреждение
**«Национальный медицинский
исследовательский центр онкологии»**
Министерства здравоохранения
Российской Федерации
**(ФГБУ «НМИЦ онкологии»
Минздрава России)**

ул. 14-я линия, 63 г. Ростов-на-Дону, 344037
тел./ факс: (863) 300-30-05,
e-mail: onko-sekretar@mail.ru
ОКПО 01966791, ОГРН
1026104161423
ИНН/КПП 6167034142/616701001

В экспертный совет
Министерства здравоохранения
Российской Федерации по вопросам
организации клинической апробации
методов профилактики, диагностики,
лечения и реабилитации

№ _____
На № _____ от _____

СОГЛАСИЕ НА ОПУБЛИКОВАНИЕ ПРОТОКОЛА КЛИНИЧЕСКОЙ АПРОБАЦИИ

Федеральное государственное бюджетное учреждение Национальный медицинский исследовательский центр онкологии) Министерства здравоохранения Российской Федерации подтверждает свое согласие на публикацию протокола клинической апробации: **«Применение гипофракционной лучевой терапии больных раком молочной железы (С50) после радикальной мастэктомии для адъювантного лечения в сравнении с лучевой терапией в режиме стандартного фракционирования дозы»** на официальном сайте Министерства здравоохранения Российской Федерации в информационно - телекоммуникационной сети Интернет.



Секретарь директор _____

О.И. Кит