

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 автономное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр «Лечебно-реабилитационный центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации
2	Адрес места нахождения организации	125367, Москва, Ивановское шоссе, д.3
3	Контактные телефоны и адреса электронной почты	8(499)193-96-45 lrc@med-rf.ru
4	Название предлагаемого для клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации	«Гипофракционная лучевая терапия с использованием симультанного интегрированного буста»
5	Число пациентов, необходимое для проведения клинической апробации	156

Приложение:

1. Протокол клинической апробации.
2. Индивидуальная регистрационная карта пациента.
3. Согласие на опубликование протокола клинической апробации на официальном сайте Минздрава России в сети «Интернет»

**Директор ФГАУ «НМИЦ ЛРЦ»
Минздрава России , д.м.н., профессор**

«25 » февраля 2022 года



И.Г. Никитин

Согласие на опубликование протокола клинической апробации на
официальном сайте Минздрава России в сети «Интернет»

Я, Никитин Игорь Геннадиевич, директор Федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр «Лечебно-реабилитационный центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации, разрешаю на безвозмездной основе опубликовать протокол клинической апробации «Клиническая апробация метода гипофракционной лучевой терапии с использованием симультанного интегрированного буста у пациентов обоих полов старше 18 лет с злокачественными новообразованиями молочной железы (С50.1-50.8) после органосохраняющей операции для лечения с целью уменьшения локальных рецидивов по сравнению лучевой терапией в режиме классического фракционирования» на официальном сайте Минздрава России в сети «Интернет».

**Директор ФГАУ «НМИЦ ЛРЦ»
Минздрава России, д.м.н., профессор**

«25 » февраля 2022 года



И.Г. Никитин

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

«Клиническая апробация метода гипофракционной лучевой терапии с использованием симультанного интегрированного буста у пациентов обоих полов старше 18 лет с злокачественными новообразованиями молочной железы (С50.1-50.8) после органосберегающей операции для лечения с целью уменьшения локальных рецидивов по сравнению лучевой терапией в режиме классического фракционирования»

Идентификационный № _____

Дата _____

I. Паспортная часть

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

«Гипофракционная лучевая терапия с использованием симультанного интегрированного буста»

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

Федеральное государственное автономное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр «Лечебно-реабилитационный центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 125367, Москва, Ивановское шоссе, д. 3.

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

Никитин Игорь Геннадиевич, д.м.н., профессор, директор федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр «Лечебно-реабилитационный центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Салчак Чайна Тогус-ооловна, к.м.н., заведующая отделением онкологии-лучевой терапии федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр «Лечебно-реабилитационный центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Хахимов Ильнур Альбертович, врач-радиолог отделения онкологии-лучевой терапии федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр «Лечебно-

реабилитационный центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

II. Обоснование клинической апробации метода

4. Аннотация метода.

Стандартом органосберегающего лечения рака молочной железы является проведение лучевой терапии на область оставшейся части молочной железы, что подтверждено множеством исследований. (4-20). Лучевая терапия всей молочной железы обычно осуществляется в течение 6-7 недель. Осуществляется облучение всей молочной железы с последующим подведением буста на ложе опухоли в виде дополнительных 5-8 фракций (10-16 Гр), что позволяет снизить риск рецидива до 6%. Добавление буста на ложе удаленной опухоли при облучении молочной железы позволило снизить уровень рецидивов почти в два раза (6% против 10%), особенно в группе с наличием факторов неблагоприятного прогноза (возраст менее 50 лет, низкая степень дифференцировки, положительный или близкий край резекции).

Исследование NSABP B-06, опубликованное в 2002 году, одно из первых, которое показало эффективность органосберегающего лечения рака молочной железы с применением послеоперационной лучевой терапии, 20 летний уровень рецидивов при этом был 3%. Эффективность и безопасность добавления дополнительного облучения ложа удаленной опухоли молочной железы показало исследование проведенное во Франции Romestaing P et al 1997.

В 2010 году Американское общество радиационных онкологов (ASTRO) допустила возможность использовать гипофракционный режим лучевой терапии после органосберегающего лечения РОД 2,67 Гр до СОД 42,5 Гр. На сегодняшний день методики использования гипофракционной лучевой терапии с использованием симультанного интегрированного буста в ряде руководств и рекомендаций по лечению онкологических пациентов нет. (18,19,20). Применение гипофракционной лучевой терапии с использованием симультанного интегрированного буста после органосберегающего лечения рака молочной железы позволит расширить возможные режимы фракционирования ионизирующего излучения, улучшить показатели локального контроля, определить дозовые пределы критических структур (сердце, легкие, кожа) во время облучения, уменьшить общую продолжительность лечения.

Параметр	Значение/описание
Цель внедрения метода	Предлагаемая методика направлена на достижение увеличения показателя локального контроля, что способствует

	уменьшению локо-регионарных рецидивов, увеличению безрецидивной выживаемости и времени до прогрессирования у онкологических больных.
<p>Заболевание/состояние (в соответствии с Международной статистической классификацией болезней и проблем, связанных со здоровьем (МКБ-10) на профилактику/диагностику/лечение/реабилитацию которого направлен метод</p>	<p>Злокачественное новообразование центральной части молочной железы (C50.1)</p> <p>Злокачественное новообразование верхневнутреннего квадранта молочной железы (C50.2)</p> <p>Злокачественное новообразование нижневнутреннего квадранта молочной железы (C50.3)</p> <p>Злокачественное новообразование верхненаружного квадранта молочной железы (C50.4)</p> <p>Злокачественное новообразование нижненаружного квадранта молочной железы (C50.5)</p> <p>Злокачественное новообразование подмышечной задней части молочной железы (C50.6)</p> <p>Злокачественное новообразование молочной железы, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций (C50.7)</p> <p>Злокачественное новообразование молочной железы неуточненной части (C50.8)</p>
<p>Половозрастная характеристика пациентов, которым будет оказана медицинская помощь с применением метода</p>	<p>Мужчины и женщины старше 18 лет</p>
<p>Краткое описание предлагаемого метода, преимущества и недостатки по сравнению с применяемыми сегодня методами, в том числе методом сравнения</p>	<p>Гипофракционная лучевая терапия с использованием симультанного интегрированного буста представляет собой лучевое лечение, проводимое фотонным излучением энергией 6-10 МВ с применением статических методик разовой очаговой дозой (РОД) 2,5 Гр 16 фракций суммарная очаговая доза (СОД) 40 Гр на всю область молочной железы и одновременно на область ложа удаленной</p>

опухоли с РОД – 0,5 Гр 16 фракций до СОД-8Гр. Суммарная очаговая доза на буст 48 Гр. При наличии данных за метастатическое поражение лимфатических узлов, лучевая терапия на область зон регионарного лимфооттока проводится в режиме РОД 2,5 Гр 16 фракции СОД 40 Гр. Стандартом органосберегающего лечения рака молочной железы является проведение лучевой терапии на область оставшейся части молочной железы, что подтверждено множеством исследований. (4-20). Лучевая терапия всей молочной железы обычно осуществляется в течение 6-7 недель. Осуществляется облучение всей молочной железы разовой очаговой дозой (РОД) 2 Гр ежедневно 5 раз в неделю 25 фракций (суммарная очаговая доза (СОД 50 Гр) с последующим подведением буста на ложе опухоли в виде дополнительных 5-8 фракций (10-16 Гр)., что позволяет снизить риск рецидива до 6%.

Добавление буста на ложе удаленной опухоли при облучении молочной железы позволило снизить уровень рецидивов почти в два раза (6% против 10%), особенно в группе с наличием факторов неблагоприятного прогноза (возраст менее 50 лет, низкая степень дифференцировки, положительный или близкий край резекции).

Так же 2010 году комиссия экспертов American Society for Radiation Oncology (ASTRO) проанализировав проспективные исследования посвященные лучевой терапии методом гипофракционирования, допустили возможность использования режима с РОД 2.66 Гр 16 фракций с одинаковыми показателями локального контроля, за счет снижения общей продолжительности лечения и сравнимым уровнем лучевых осложнений и косметического эффекта.

Применение гипофракционной лучевой

	терапии с использованием симультанного интегрированного буста после органосберегающего лечения рака молочной железы позволить расширить возможные режимы фракционирования ионизирующего излучения, улучшить показатели локального контроля, определить дозовые пределы критических структур (сердце, легкие, кожа) во время облучения, уменьшить общую продолжительность лечения.
Форма оказания медицинской помощи с применением метода	Плановая
Вид медицинской помощи, оказываемой с применением метода	Первичная специализированная медико-санитарная помощь. Специализированная, в том числе высокотехнологичная, медицинская помощь
Условия оказания медицинской помощи (например, амбулаторно, в дневном стационаре и т.п.) с применением метода	Дневной стационар, амбулаторно
Название метода, предложенного для сравнительного анализа	Лучевая терапия в режиме классического фракционирования с последовательным бустом
Половозрастная характеристика пациентов, которым будет оказана медицинская помощь с применением метода, предложенного для сравнительного анализа	Мужчины, женщины старше 18 лет
Краткое описание метода, предложенного для сравнительного анализа (фактические данные по частоте применения, вид, форма, условия оказания медицинской помощи, источники финансирования, ссылки на действительные клинические рекомендации, в которых рекомендуется метод сравнения, преимущества и	Лучевая терапия в режиме классического фракционирования относится к рутинной практике при лечении злокачественных новообразований молочной железы. Лечение с применением данного метода осуществляется в рамках специализированной, в том числе высокотехнологичной медицинской помощи в условиях стационара и дневного стационара. Источник финансирования – обязательное медицинское страхование. Клинические рекомендации, в которых

недостатки по сравнению с методом КА)	<p>рекомендуется метод сравнения:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Практические рекомендации по лечению злокачественных опухолей Российского общества клинической онкологии RUSSCORosOncoWeb.ru 2. Клинические рекомендации «Лечение рака молочной железы» (утв. Минздравом России), http://cr.rosminzdrav.ru по состоянию на 01.06.2021.
---------------------------------------	---

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

Стандартом органосберегающего лечения рака молочной железы является проведение лучевой терапии на область оставшейся части молочной железы, что подтверждено множеством исследований (3-20). Лучевая терапия всей молочной железы обычно осуществляется в течение 6-7 недель. Осуществляется облучение всей молочной железы разовой очаговой дозой (РОД) 2 Гр ежедневно 5 раз в неделю 25 фракций (суммарная очаговая доза (СОД 50 Гр) с последующим подведением буста на ложе опухоли в виде дополнительных 5-8 фракций (10-16 Гр)., что позволяет снизить риск рецидива до 6%.

Добавление буста на ложе удаленной опухоли при облучении молочной железы позволило снизить уровень рецидивов почти в два раза (6% против 10%), особенно в группе с наличием факторов неблагоприятного прогноза (возраст менее 50 лет, низкая степень дифференцировки, положительный или близкий край резекции).

Так же 2010 году комиссия экспертов American Society for Radiation Oncology (ASTRO) проанализировав проспективные исследования посвященные лучевой терапии методом гипофракционирования, допустили возможность использования режима с РОД 2.66 Гр 16 фракций с одинаковыми показателями локального контроля, за счет снижения общей продолжительности лечения и сравнимым уровнем лучевых осложнений и косметического эффекта.

Применение гипофракционной лучевой терапии с использованием симультанного интегрированного буста после органосберегающего лечения рака молочной железы позволит расширить возможные режимы фракционирования ионизирующего излучения, улучшить показатели локального контроля, определить дозовые пределы критических структур (сердце, легкие, кожа) во время облучения, уменьшить общую продолжительность лечения.

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	Ежегодно в России регистрируется до 70682 впервые выявленных случаев рака молочной железы.	1
Заболеваемость в РФ (по заболеванию(состоянию) пациентов, медицинская помощь которым будет оказана в рамках клинической апробации, на 100 тыс. населения	В 2020 г. в структуре онкологической заболеваемости рак молочной железы занимает ведущее место и составила 379,7 случаев на 100 тыс. взрослого населения	1
Смертность в РФ от заболевания(состояния) пациентов, медицинская помощь которым будет оказана в рамках клинической апробации, на 100 тыс. населения	В 2020 г. составила 626,5 на 100 тыс. населения	1
Показатели первичной и общей инвалидности по заболеванию (состоянию), на 10 тыс. населения	Показатель первичной инвалидности в 2020 г. составил 16,9 на 10 тыс. населения	2
Иные социально-значимые сведения о данном заболевании/состоянии	Ежегодно в России регистрируется 55 тысяч новых случаев заболевания раком молочной железы. При этом по распространенности у женщин он находится на первом месте, занимая 19,3% в общей структуре онкологических заболеваний. Смертность от опухоли молочной железы занимает третье место после сердечно-	1

	<p>сосудистых заболеваний и несчастных случаев. При этом рак молочной железы является основной причиной смертности женщин от онкологических заболеваний. Рак груди занимает 16,3% в структуре женской смертности от рака. Количество умерших от этой причины за последний год составляет 22,6 тысяч женщин, что соответствует показателю смертности 34 на 100 тысяч женского населения. При этом более 30% всех умерших от рака груди составляют женщины трудоспособного возраста, что обуславливает высокую социальную значимость данной патологии в нашей стране.</p>	
<p>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>	<p>Стандартом органосберегающего лечения рака молочной железы является проведение лучевой терапии на область оставшейся части молочной железы, что подтверждено множеством исследований. Лучевая терапия всей молочной железы обычно осуществляется в течение 6-7 недель. Осуществляется облучение всей молочной железы разовой очаговой дозой (РОД) 2 Гр ежедневно 5 раз в неделю 25 фракций</p>	3

	<p>(суммарная очаговая доза (СОД 50 Гр) с последующим подведением буста на ложе опухоли в виде дополнительных 5-8 фракций (10-16 Гр)., что позволяет снизить риск рецидива до 6%. (код медицинской услуги – А07.30.009)</p> <p>Конформная дистанционная лучевая терапия, в том числе IMRT, IGRT, VMAT, стереотаксическая (40 - 69 Гр), гр.24 «Дистанционная лучевая терапия в радиотерапевтических отделениях при злокачественных новообразованиях» перечня ВМП-ОМС</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>Применение классического фракционирования в текущей практике связано с достаточно большой продолжительностью курса лучевого лечения, проявлением ранних лучевых реакций или поздних осложнений, а также частыми локальными рецидивами.</p> <p>Применение гипофракционной лучевой терапии с использованием симультанного интегрированного буста после органосберегающего лечения рака молочной железы позволит расширить возможные режимы фракционирования</p>	4;6;7;

	<p>ионизирующего излучения, улучшить показатели локального контроля, определить дозовые пределы критических структур (сердце, легкие, кожа) во время облучения, уменьшить общую продолжительность лечения.</p>	
<p>Ожидаемые результаты внедрения, предлагаемого к проведению клинической апробации Метода. В том числе организационные, клинические, экономические аспекты</p>	<p>На сегодняшний день не существует стандарта проведения гипофракционной лучевой терапии с использованием симультанного интегрированного буста при лечении рака молочной железы. Преимуществами выполнения гипофракционной лучевой терапии является повышение локального контроля за счет снижения общей продолжительности лечения, повышение удобства прохождения процедур для пациентов, за счет уменьшения посещений лечебного учреждения, снижение локальных рецидивов и увеличение безрецидивной выживаемости</p>	8;9;10:

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

Параметр	Значение/описание	Номер источника информации в списке литературы (при необходимости)
----------	-------------------	--

<p>Название предлагаемого метода</p>	<p>Гипофракционная лучевая терапия с использованием симультанного интегрированного буста</p>	
<p>Страна-разработчик метода</p>	<p>Франция</p>	<p>10</p>
<p>История создания метода (коротко), с указанием ссылок на научные публикации</p>	<p>Исследование NSABP B-06, опубликованное в 2002 году, одно из первых, которое показало эффективность органосберегающего лечения рака молочной железы с применением послеоперационной лучевой терапии, 20 летний уровень рецидивов при этом был 3%. Эффективность и безопасность добавления дополнительного облучения ложа удаленной опухоли молочной железы показало исследование проведенное во Франции Romestaing P et al 1997. В 2010 году Американское общество радиационных онкологов (ASTRO) допустила возможность использовать гипофракционный</p>	<p>18; 19; 20</p>

	режим лучевой терапии после органосберегающего лечения РОД 2,67 Гр до СОД 42,5 Гр	
Широта использования метода на сегодняшний день, включая использование в других странах (фактические данные по внедрению метода в клиническую практику).	Метод является новым, но публикаций результатов рандомизированных мультицентровых клинических исследований в России не проводилось. О применении в рутинной клинической практике данных нет.	11;12;13;
Основные преимущества метода КА по сравнению с текущей практикой в РФ	На сегодняшний день не существует стандарта проведения гипофракционной лучевой терапии с использованием симультанного интегрированного буста при лечении рака молочной железы. Преимущества выполнения гипофракционной лучевой терапии повышение локального контроля за счет снижения общей продолжительности лечения. Повышение удобства прохождения	14;15;16

	процедур для пациентов, за счет уменьшения посещений лечебного учреждения.	
Возможные недостатки метода КА по сравнению с текущей практикой	Нет	

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	Описание осложнения	Частота встречаемости осложнения	Сроки оценки осложнения	Метод контроля осложнения
Местная кожная реакция	Легкая, средняя, тяжелая	Лучевой эпителиит, фиброз, ангиотелектазии	14,7%	Ранние лучевые реакции	Физикальное обследование
Осложнения со стороны сердца	Легкая, средняя, тяжелая	Лучевой перикардит, лучевой миокардит	4,6%	Поздние лучевые реакции	Физикальное обследование, клиничко-лабораторные, инструментальные методы
Осложнения со стороны легких	Легкая, средняя, тяжелая	Лучевой пульмонит, лучевой пневмофиброз	22,2%	Поздние лучевые реакции	Физикальное обследование, клиничко-лабораторные, инструментальные методы

В случае возникновения осложнения, не указанного в Протоколе клинической апробации, но зафиксированного после проведения клинической апробации в Отчете, данное осложнение в соответствии с алгоритмом будет расценено как непрогнозируемое.

8. Ссылки на литературные источники публикаций результатов научных исследований метода или отдельных его составляющих (в том числе собственных публикаций) 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 году (заболеваемость и смертность), под редакцией А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой Москва 2021г.
2. Российский статистический ежегодник под редакцией П.В. Малкова Москва 2021г.
3. Практические рекомендации по лечению злокачественных опухолей Российского общества клинической онкологии под редакцией С.А. Тюляндина и соавторов, Москва 2021г.
4. Bartelink H, Jean-Claude Horiot, Philip M Poortmans, Henk Struikmans, Walter Van den Bogaert, Alain Fourquet, Jos J Jager, Willem J Hoogenraad, S Bing Oei, Carla C Wárlám-Rodenhuis, Marianne Pierart, Laurence Collette Impact of a higher radiation dose on local control and survival in breast-conserving therapy of early breast cancer: 10-year results of the randomized boost versus no boost EORTC 22881-10882 trial J Clin Oncol. 2007 Aug 1;25(22):3259-65. *Импакт фактор 15,337*
5. Bantema-Joppe EJ, Vredeveld EJ, de Bock GH et al. Five year outcomes of hypofractionated simultaneous integrated boost irradiation in breast conserving therapy; patterns of recurrence. Radiother Oncol 2013 108:269–272. *Импакт фактор 5,37*
6. Bernard Fisher, Stewart Anderson, John Bryant, Richard G Margolese, Melvin Deutsch, Edwin R Fisher, Jong-Hyeon Jeong, Norman Wolmark Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer N Engl J Med. 2002 Oct 17;347(16): 1233-41 *Импакт фактор 28,872*
7. Cante D, Petrucci E, Sciacero P et al. Ten-year results of accelerated hypofractionated adjuvant whole-breast radiation with concomitant boost to the lumpectomy cavity after conserving surgery for early breast cancer. Med Oncol 2017 34:152. *Импакт фактор 3,122*
8. Clarke, R Collins, S Darby, C Davies, P Elphinstone, V Evans, J Godwin, R Gray, C Hicks, S James, E MacKinnon, P McGale, T McHugh, R Peto, C

- Taylor, Y Wang, Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials *Lancet*. 2005 Dec 17;366(9503):2087-106. *Импакт фактор* 13,701
9. Darby, P McGale, C Correa, C Taylor, R Arriagada, M Clarke, D Cutter, C Davies, M Ewertz, J Godwin, R Gray, L Pierce, T Whelan, Y Wang, R Peto Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG); Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials *Lancet*. 2011 Nov 12;378(9804):1707-16 *Импакт фактор* 35,793
 10. De Rose F, Fogliata A, Franceschini D et al. Phase II trial of hypofractionated VMAT-based treatment for early stage breast cancer: 2-year toxicity and clinical results. *Radiat Oncol* 2016;11:120–129. *Импакт фактор* 2,801
 11. David Krug et al. Adjuvant hypofractionated radiotherapy with simultaneous integrated boost after breast-conserving surgery: results of a prospective trial *Strahlenther Onkol* (2021) 197:48–55 *Импакт фактор* 3,621
 12. Fastner G, Reitsamer R, Urbanski B et al. Toxicity and cosmetic outcome after hypofractionated whole breast irradiation and boost-IOERT in early stage breast cancer (HIOB): first results of a prospective multicenter trial (NCT01343459). *Radiat Oncol* 2020;14:136–142. *Импакт фактор* 5,14
 13. Fowler J.F. The linear-quadratic formula and progress in fractionated radiotherapy // *Br. J. Radiol.* 1989; V.62, P.679-694. *Импакт фактор* 3,039
 14. Pierfrancesco Franca, Domenico Canteb, Piera Sciaccerob, Giuseppe Girellib, Maria Rosa La Portab, Umberto Ricardia, Tumor Bed Boost Integration during Whole Breast Radiotherapy: A Review of the Current Evidence *Breast Care* 2015;10:44–49 *Импакт фактор* 1,795
 15. Poortmans, L Collette, H Bartelink, H Struikmans, W F Van den Bogaert, A Fourquet, J J Jager, W Hoogenraad, R-P Müller, J-B Dubois, M Bolla, M Van Der Hulst, C C Wárlám-Rodenhuis, M Pierart, J-C Horiot, EORTC Radiation Oncology and Breast Cancer Groups The addition of a boost dose on the primary tumour bed after lumpectomy in breast conserving treatment for breast cancer. A summary of the results of EORTC 22881-10882 "boost versus no boost" trial *Cancer Radiother.* 2008 Nov;12(6-7):565-70. *Импакт фактор* 1,258
 16. Van Parijs H, Miedema G, Vinh-Hung V, et al.: Short course radiotherapy with simultaneous integrated boost for stage I–II breast cancer, early toxicities of a randomized trial. *Radiat Oncol* 2012; 7: 80. *Импакт фактор* 5,023
 17. Vincent Vinh-Hung, Claire Verschraegen Breast-conserving surgery with or without radiotherapy: pooled-analysis for risks of ipsilateral breast tumor recurrence and mortality *J Natl Cancer Inst.* 2004 Jan 21;96(2):115-21. *Импакт фактор* 14,287

18. Romestaing P et al. Role of a 10Gy boost in the conservative treatment of early breast cancer: results of a randomized clinical trial in Lyon J Clin Oncol. 1997 Mar;15(3):963-8 *Импакт фактор* 12,019
19. Fisher B et al. Twenty-year follow-up of randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer N Engl J Med 2002 Oct 17;347 (16): 1233-41 *Импакт фактор* 28,872
20. Smith BD Fractionation for whole breast irradiation: An American Society for Radiation Oncology (ASTRO) Evidence-Based Guideline Int J Radiation Oncol Biol Phys. 15 Jul 2010 *Импакт фактор* 4,856

9. Иные сведения, связанные с разработкой метода.

Медицинская помощь в рамках клинической апробации будет проводиться в соответствии с протоколом клинической апробации, приказами Минздрава России от 10.07.2015 №433н «Об утверждении Положения об организации клинической апробации методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации и оказания медицинской помощи в рамках клинической апробации методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (в том числе порядка направления пациентов для оказания такой медицинской помощи), типовой формы протокола клинической апробации методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации», от 01.04.2016 № 200н «Об утверждении правил надлежащей клинической практики», от 19.02.2021 № 116н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи взрослому населению при онкологических заболеваниях» и другими утвержденными нормативными правовыми актами.

III. Цели и задачи клинической апробации

10. Детальное описание целей и задач клинической апробации:

Цель – практическое применение ранее разработанного и не применявшегося метода «Гипофракционная лучевая терапия с использованием симультанного интегрированного буста» для подтверждения доказательства его клинико-экономической эффективности.

Задачи:

1. Сравнить безопасность метода «Гипофракционная лучевая терапия с использованием симультанного интегрированного буста» и метода сравнения «Лучевая терапия в режиме классического фракционирования».
2. Сравнить клиническую эффективность метода «Гипофракционная лучевая терапия с использованием симультанного интегрированного буста» и метода сравнения «Лучевая терапия в режиме классического фракционирования».

3. Сравнить клинико-экономическую эффективность метода «Гипофракционная лучевая терапия с использованием симультанного интегрированного буста» и метода сравнения «Лучевая терапия в режиме классического фракционирования».

IV. Дизайн клинической апробации

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

Метод гипофракционной лучевой терапии с использованием симультанного интегрированного буста после органосберегающей операции для лучевого лечения с целью уменьшения локальных рецидивов по сравнению лучевой терапией в режиме классического фракционирования ранее не изучен, но добавление буста на ложе удаленной опухоли при облучении молочной железы позволило снизить уровень рецидивов почти в два раза. В многоцентровых исследованиях American Society for Radiation Oncology (ASTRO) в 2010 году, нашло свое отражение метод гипофракционирования с одинаковыми показателями локального контроля, за счет снижения общей продолжительности лечения и сравнимым уровнем лучевых осложнений и косметического эффекта.

Применение гипофракционной лучевой терапии с использованием симультанного интегрированного буста после органосберегающего лечения рака молочной железы позволить расширить возможные режимы фракционирования ионизирующего излучения, улучшить показатели локального контроля, определить дозовые пределы критических структур (сердце, легкие, кожа) во время облучения, уменьшить общую продолжительность лечения (4-20).

Опыт применения гипофракционной лучевой терапии с использованием симультанного интегрированного буста после органосберегающего хирургического лечения рака молочной железы сравнительно мал, но данные литературы свидетельствуют о необходимости более широкого изучения и внедрения в клиническую практику данного метода. Медицинское оборудование с техническими решениями применяемое в гипофракционной лучевой терапии рака молочной железы зарегистрировано на территории Российской Федерации и имеет соответствующие сертификаты.

12. Описание дизайна клинической апробации, которое должно включать в себя:

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

Основные исследуемые параметры:

№	Параметр
1	Наличие очаговых образований в молочной железе после гипофракционной лучевой терапии с использованием симультанного интегрированного буста по результатам ультразвукового исследования через 1, 6, 12 и 24 мес. после завершения лучевой терапии
2	Частота непосредственных лучевых реакций во время проведения лучевой терапии
3	Частота лучевых осложнений после проведения лучевой терапии (кожные, кардиальные, пульмональные) через 1, 6, 12 и 24 мес.

Дополнительные исследуемые параметры:

Нет.

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

Протокол клинической апробации будет включать следующие этапы:

1 этап – амбулаторный скрининг. Отбор пациентов в соответствии с критериями включения с учетом объема выполненного ранее хирургического лечения, распространенности опухолевого процесса и определение показаний/противопоказаний к лучевой терапии. Осмотр врачом-онкологом и врачом-радиотерапевтом, проведение инструментального и лабораторного обследования, включая компьютерную томографию органов грудной клетки, ультразвукового исследования молочных желез и лимфатических узлов, ЭКГ, спирографию, общий клинический и биохимический анализ крови. Подписание добровольного информированного согласия об участии в клинической апробации лично.

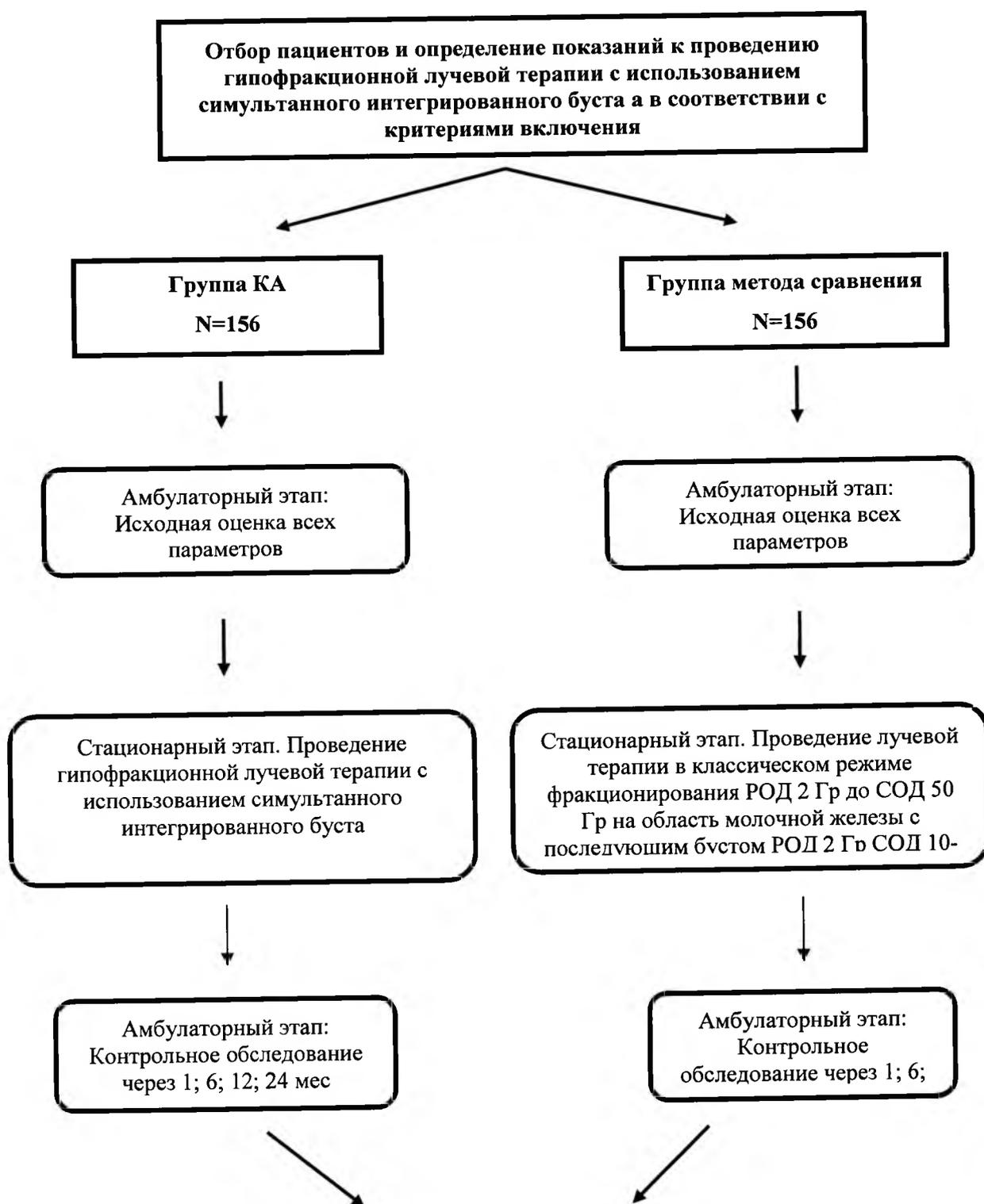
2 этап – стационарный. Нахождение пациента в условиях дневного стационара в течении 24 пациенто-дней. Проведение гипофракционной лучевой терапии с использованием симультанного интегрированного буста.

3 этап – амбулаторный. Амбулаторные визиты через 1, 6, 12 и 24 месяца. Включает: осмотр врачом-радиотерапевтом, проведение инструментального и лабораторного обследования, включая компьютерную томографию органов грудной клетки, ультразвуковое исследование молочных желез и лимфатических узлов, ЭКГ, спирографию, общий клинический и биохимический анализ крови.

Полученные данные будут сопоставлены с контрольной группой. Пациенты для контрольной группы будут набраны за пределами клинической апробации на основании анализа проспективных и ретроспективных сопоставимых клинических данных (включая архивные истории болезней),

сбор данных, анализ и сопоставление с исследуемой группой. Контрольная группа не включается в финансовые расходы и вынесена за рамки данной клинической апробации, оплата оказания медицинской помощи будет осуществлена в рамках ОМС.

Рисунок 1. Графическое представление дизайна исследования.





12.3. Описание метода, инструкции по его проведению;

В клиническую апробацию будут включены пациенты с раком молочной железы (T1-2N0-2M0), протокового рака *in situ* (TisN0M0) после органосберегающей операции.

В отделении лучевой терапии в условиях дневного стационара проводится топометрическая компьютерная томография в индивидуальном фиксирующем устройстве. В программе планирования лучевой терапии определяется объем облучения (CTV, PTV) и критических структур, согласно критериям международной комиссии по радиационным единицам, с последующим предписанием дозы ионизирующего излучения и количество фракций. В программе планирования формируется план лучевой терапии, с последующей его оценкой на соответствие предписанной дозы и дозой получаемой критическими структурами. Проводится индивидуальная дозиметрическая проверка плана облучения. На линейном ускорителе проводится верификация положения объема облучения и критических структур. После проводится сеанс лучевой терапии. Лучевая терапия проводится фотонным излучением энергией 6-10 МВ с применением статических методик разовой очаговой дозой (РОД) 2,5 Гр 16 фракций на область молочной железы и РОД 3 Гр 16 фракций на область ложа удаленной опухоли (т.е +0.5 Гр за каждую фракцию). При наличии данных за метастатическое поражение лимфатических узлов, лучевая терапия на область зон регионарного лимфооттока проводится в режиме РОД 2,5 Гр 16 фракции СОД 40 Гр.

Исследуемой группе пациентов лучевая терапия проводится фотонным излучением энергией 6-10 МВ с применением статических методик разовой очаговой дозой (РОД) 2,5 Гр 16 фракций на область молочной железы и РОД 3 Гр 16 фракций на область ложа удаленной опухоли (т.е +0.5 Гр за каждую фракцию). При наличии данных за метастатическое поражение лимфатических узлов, лучевая терапия на область зон регионарного лимфооттока проводится в режиме РОД 2,5 Гр 16 фракции СОД 40 Гр.

После выписки пациент обследуется и наблюдается амбулаторно в течении 24 месяцев, если его состояние не требует стационарного лечения.

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

Клиническая апробация будет включать в себя:

1 этап - амбулаторный скрининг (отбор пациентов в соответствии критериям включения в клиническую апробацию) и проведение обследования в течении 1-3 дней.

2 этап стационарный в условиях дневного стационара - 24 пациенто-дня (проведение гипофракционной лучевой терапии с симультанным интегрированным бустом).

3 этап - амбулаторный. Амбулаторные визиты через 1; 6; 12; 24 месяцев после проведения курса лучевой терапии. Оценка исследуемых параметров.

Клиническая апробация может быть завершена преждевременно, если выявляются серьезные нежелательные явления, связанные с апробируемой методикой и делающие дальнейшее применение методики недопустимым с этической точки зрения; при получении информации о высоком риске для участников апробации; в случае наступления обстоятельств, расцениваемых как «форс-мажор»; по требованию регулирующих органов.

Продолжительность клинической апробации
Период проведения клинической апробации рассчитан на 5 лет (2023-2027). Начало клинической апробации в 2023-2025 годах, окончание в 2027 году. Из них набор пациентов 3 года (2023-2025) амбулаторное наблюдение в течение 2023-2027 годов.

Продолжительность наблюдения за одним пациентом
Период, за который планируется оказание медицинской помощи в рамках клинической апробации, рассчитан на 24 месяцев

Этап 1. Амбулаторный. Скрининг и отбор пациентов; длительность этапа - 3 года;

Этап 2. Стационарный. В условиях дневного стационара или амбулаторно проводится курс дистанционной лучевой терапии; длительность этапа – 3 года.

Этап 3. Амбулаторный:

– визит через 1 месяцев после завершения курса лучевой терапии с

- целью контроля состояния пациентов, коррекции медикаментозной терапии;
- визит через 6 месяцев после завершения курса лучевой терапии с целью контроля состояния пациентов, коррекции медикаментозной терапии;
 - визит через 12 месяцев после завершения курса лучевой терапии с целью контроля состояния пациентов, коррекции медикаментозной терапии;
 - визит через 24 месяцев после завершения курса лучевой терапии с целью контроля состояния пациентов, коррекции медикаментозной терапии;

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.

- демографические данные (пол, возраст);
- антропометрические данные (рост, вес)
- сторона поражения (правая, левая)
- дата проведенного хирургического лечения;
- наличие лимфостаза верхней конечности
- дата начала лучевой терапии
- гистологический вариант заболевания;
- степень дифференцировки опухоли;
- классификация TNM;
- факторы риска рецидива (периневральная инвазия, лимфоваскулярная инвазия, близкий край резекции (менее 1 мм);
- дополнительные методы лечения (таргетная терапия, эндокринотерапия, химиотерапия);
- данные инструментальных методов диагностики (ЭКГ, ЭХО-ГК, спирография);
- объем облучаемой мишени (буста, молочной железы);
- средняя доза ионизирующего излучения на сердце, легкое (со стороны поражения).

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	Злокачественное новообразование центральной части молочной железы (C50.1) Злокачественное новообразование верхневнутреннего квадранта молочной железы (C50.2) Злокачественное новообразование нижневнутреннего квадранта молочной железы (C50.3)

	<p>Злокачественное новообразование верхненаружного квадранта молочной железы (C50.4)</p> <p>Злокачественное новообразование нижненаружного квадранта молочной железы (C50.5)</p> <p>Злокачественное новообразование подмышечной задней части молочной железы (C50.6)</p> <p>Злокачественное новообразование молочной железы, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций (C50.7)</p> <p>Злокачественное новообразование молочной железы неуточненной части (C50.8)</p>
Код заболевания (состояния) пациента в соответствии с МКБ-10	C50.1-C50.8
Пол пациентов	Мужской, женский
Возраст пациентов	Старше 18 лет
Другие дополнительные сведения	Наличие показаний к дополнительному облучению ложа удаленной опухоли (низкая дифференцировка опухоли G3 у пациентов, наличие лимфоваскулярной инвазии, близкий край резекции (менее 1 мм). Общее состояние пациента по шкале Карновского 70 и более баллов. Адекватная функция костного мозга, выраженная следующих показателях крови: гемоглобин >90 г/л, тромбоциты >80x10 ⁹ /л, нейтрофилов >1,0x10 ⁹ /л.
	Стадия по TNM (T1-2N0-2M0), протоковый рак in situ (TisN0M0) после радикальной резекции.
	Наличие подписанного информированного добровольного согласия на участие в КА

14. Критерии не включения пациентов.

№	Критерий не включения пациентов
1	Дети, женщины в период беременности, родов, женщины в период грудного вскармливания ¹ .
2	Наличие сопутствующей патологии в стадии декомпенсации.
3	Лица, страдающих психическими расстройствами.
4	Лица задержанные, заключенные под стражу, отбывающие наказание в виде ограничения свободы, ареста, лишения свободы либо административного ареста.
5	Наличие двустороннего рака молочной железы.
6	Лучевая терапия на область грудной клетки в анамнезе
7	Оперативное лечение в объеме мастэктомии
8	Нарушение функций печени (повышение АСТ и АЛТ более чем в 3 раза выше границ нормы, повышение билирубина более чем в 2 раза выше верхней границы нормы).
9	Почечная недостаточность (креатинин >115 ммоль/л).
10	Невозможность соблюдения требований к соответствию доз, подводимым к объему облучения и толерантным значениям критических органов.
11	Острое инфекционное заболевание.
12	Лица, неспособные соблюдать требования протокола.

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

№	Критерий исключения пациентов	Периодичность оценки критерия
1	Пациент больше не соответствует критериям включения	Каждый визит
2	Пациент хочет выйти из исследования. Отзыв информационного согласия	Каждый визит
3	У пациента обнаружено сопутствующее заболевание	Каждый визит
4	Пациент не следует указаниям	Каждый визит

¹ за исключением случаев, если соответствующие методы предназначены для этих пациентов, при условии принятия всех необходимых мер по исключению риска причинения вреда женщине в период беременности, родов, женщине в период грудного вскармливания, плоду или ребенку

	исследователя	
5	Возникла ситуация, которая, по мнению исследователя, может угрожать целостности исследования	Каждый визит
6	Выявление каких-либо противопоказаний к процедуре на текущих этапах исследования	Каждый визит

Перед включением в исследование пациенту будет сообщено о том, что он имеет право выйти из исследования в любое время и по любой причине, и что такое его решение никак не повлияет на его последующее лечение у его врача и в медицинском учреждении.

В случае, если пациент исключается из исследования, все данные, которые были собраны до этого момента, будут использованы в анализе результатов исследования. Последующее наблюдение пациентов, исключенных из исследования, будет проводиться в таком же объеме и режиме, которое требуется для ведения пациентов в соответствии с международными и национальными рекомендациями и протоколами.

VI. Медицинская помощь в рамках клинической апробации

16. Вид, форма и условия оказания медицинской помощи:

Вид медицинской помощи: первичная специализированная медико-санитарная помощь; специализированная, в том числе высокотехнологичная, медицинская помощь в рамках клинической апробации.

Форма оказания медицинской помощи - плановая.

Условия оказания медицинской помощи – дневной стационар и амбулаторно.

17. Перечень медицинских услуг (медицинских вмешательств).

Перечень услуг в соответствии с приказом Министерства Здравоохранения Российской Федерации от 13.10.2017 №804н «Об утверждении номенклатуры медицинских услуг».

Нахождение в дневном стационаре отделения лучевой терапии. Срок госпитализации - 24 пациенто-дня.

Период амбулаторного наблюдения – через 1, 6; 12; 24 месяцев.

Перечень может изменяться в зависимости от наличия сопутствующей патологии и характера течения основного заболевания.

№	Код МУ	Наименование медицинской услуги	Кратно сть	Цель назначения
---	--------	---------------------------------	---------------	-----------------

			применения	
1й этап – амбулаторный – отбор пациентов				
1.1	B01.027.001	Прием (осмотр, консультация) врача-онколога первичный	1	Определение медицинских показаний\противопоказаний, соответствия критериям включения КА
1.2	B01.038.003	Осмотр (консультация) врачом-радиотерапевтом первичный	1	Определение медицинских показаний\противопоказаний, соответствия критериям включения в КА
1.3	A05.10.006	Регистрация электрокардиограммы	1	Определение медицинских противопоказаний и определение исходного функционального состояния
1.4	A05.10.004	Расшифровка, описание и интерпретация электрокардиографических данных	1	Определение медицинских противопоказаний и определение исходного функционального состояния
1.5	A04.10.002	Эхокардиография	1	Определение медицинских противопоказаний и определение исходного функционального состояния
1.6	A12.09.001	Исследование	1	Определение

		неспровоцированных дыхательных объемов и потоков		медицинских противопоказаний и определение исходного функционального состояния
1.7	A06.09.008.001	Спиральная компьютерная томография легких	1	Определение медицинских показаний\противопоказаний\осложнений
1.8	B03.016.002	Общий (клинический) анализ крови	1	Определение наличия медицинских противопоказаний
1.9	B03.016.004	Анализ крови биохимический общетерапевтический	1	Определение наличия медицинских противопоказаний
1.10	B03.016.006	Общий (клинический) анализ мочи	1	Определение наличия медицинских противопоказаний
1.11	A04.20.002	Ультразвуковое исследование молочных желез	1	Определение медицинских показаний\противопоказаний\осложнений
1.12	A04.06.002	Ультразвуковое исследование лимфатических узлов (одна анатомическая зона)	1	Определение медицинских показаний\противопоказаний\осложнений
2-й этап стационарный в условиях дневного стационара (проведение лучевой терапии)				
2.1	B01.038.005	Ежедневный осмотр врачом-радиотерапевтом с наблюдением и уходом среднего и младшего медицинского персонала в отделении стационара	24	Наблюдение и проведение лучевой терапии

2.2	A06.30.009	Топометрия компьютерно-томографическая	1	Определение топометрических показателей пациента
2.3	A07.30.020	Дозиметрическое планирование лучевой терапии	1	Составление плана облучения, расчет доз ионизирующего излучения
2.4	A07.30.021	Дозиметрический и радиометрический контроль лучевой терапии	1	Определение соответствия плана лучевой терапии необходимым критериям облучения
2.5	A07.30.009.001	Конформная дистанционная лучевая терапия, в том числе IMRT, IGRT, ViMAT, стереотаксическая	16	Проведение лучевой терапии
2.6	B03.016.002	Общий (клинический) анализ крови	1	Оценка состояния пациента на фоне лучевой терапии
2.7	B03.016.004	Анализ крови биохимический общетерапевтический	1	Оценка состояния пациента на фоне лучевой терапии
2.8	B03.016.006	Общий (клинический) анализ мочи	1	Оценка состояния пациента на фоне лучевой терапии
3.1 этап – амбулаторный – контрольное обследование через 1 месяц				
3.1.1	B01.038.004	Осмотр (консультация) врачом-радиотерапевтом повторный	1	Оценка эффективности и контроль осложнений метода КА
3.1.2	A04.20.002	Ультразвуковое исследование молочных желез	1	Оценка эффективности метода КА
3.1.3	A04.06.002	Ультразвуковое исследование лимфатических узлов (одна	1	Оценка эффективности метода КА

		анатомическая зона)		
3.1.4	A06.09.008.001	Спиральная компьютерная томография легких	1	Контроль осложнений метода КА
3.1.5	A05.10.006	Регистрация электрокардиограммы	1	Контроль осложнений метода КА
3.1.6	A05.10.004	Расшифровка, описание и интерпретация электрокардиографических данных	1	Контроль осложнений метода КА
3.1.7	A12.09.001	Исследование неспровоцированных дыхательных объемов и потоков	1	Контроль осложнений метода КА
3.1.8	A04.10.002	Эхокардиография	1	Контроль осложнений метода КА
3.2 этап – амбулаторный – контрольное обследование через 6 месяцев				
3.2.1	B01.038.004	Осмотр (консультация) врачом-радиотерапевтом повторный	1	Оценка эффективности и контроль осложнений метода КА
3.2.2	A04.20.002	Ультразвуковое исследование молочных желез	1	Оценка эффективности метода КА
3.2.3	A04.06.002	Ультразвуковое исследование лимфатических узлов (одна анатомическая зона)	1	Оценка эффективности метода КА
3.2.4	A06.09.008.001	Спиральная компьютерная томография легких	1	Контроль осложнений метода КА
3.2.5	A05.10.006	Регистрация электрокардиограммы	1	Контроль осложнений метода КА
3.2.6	A05.10.004	Расшифровка, описание и интерпретация электрокардиографических данных	1	Контроль осложнений метода КА

3.2.7	A04.10.002	Эхокардиография	1	контроль осложнений метода КА
3.3 этап – амбулаторный – контрольное обследование через 12 месяцев				
3.3.1	B01.038.004	Осмотр (консультация) врачом-радиотерапевтом повторный	1	Оценка эффективности и контроль осложнений метода КА
3.3.2	A04.20.002	Ультразвуковое исследование молочных желез	1	Оценка эффективности метода КА
3.3.3	A04.06.002	Ультразвуковое исследование лимфатических узлов (одна анатомическая зона)	1	Оценка эффективности метода КА
3.3.4	A06.09.008.001	Спиральная компьютерная томография легких	1	Контроль осложнений метода КА
3.3.5	A05.10.006	Регистрация электрокардиограммы	1	Контроль осложнений метода КА
3.3.6	A05.10.004	Расшифровка, описание и интерпретация электрокардиографических данных	1	Контроль осложнений метода КА
3.3.7	A04.10.002	Эхокардиография	1	Контроль осложнений метода КА
3.4 этап – амбулаторный – контрольное обследование через 24 месяцев				
3.4.1	B01.038.004	Осмотр (консультация) врачом-радиотерапевтом повторный	1	Оценка эффективности и контроль осложнений метода КА
3.4.2	A04.20.002	Ультразвуковое исследование молочных желез	1	Оценка эффективности метода КА
3.4.3	A04.06.002	Ультразвуковое исследование лимфатических узлов (одна анатомическая зона)	1	Оценка эффективности метода КА

3.4.4	A06.09.008.001	Спиральная компьютерная томография легких	1	Контроль осложнений метода КА
3.4.5	A05.10.006	Регистрация электрокардиограммы	1	Контроль осложнений метода КА
3.4.6	A05.10.004	Расшифровка, описание и интерпретация электрокардиографических данных	1	Контроль осложнений метода КА
3.4.7	A04.10.002	Эхокардиография	1	Контроль осложнений метода КА

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

данный протокол клинической апробации не подразумевает назначения лекарственных препаратов

Наименования специализированных продуктов лечебного питания, частота приема, объем используемого продукта лечебного питания

данный протокол клинической апробации не подразумевает назначение специализированных продуктов питания;

перечень используемых биологических материалов

данный протокол клинической апробации не подразумевает применение каких-либо биологических материалов, их производных или компонентов;

наименования медицинских изделий, в том числе имплантируемых в организм человека

№	Наименование в соответствии с Номенклатурной классификацией медицинских изделий по видам	Количество использованных медицинских изделий	Цель применения
2-й этап стационарный в условиях дневного стационара (проведение лучевой терапии)			
1.1	Перчатки смотровые/процедурные нитриловые, неопудренные, не антибактериальные	18	Проведение лучевой терапии

1.2	Маска лицевая для защиты дыхательных путей, одноразового использования	18	Проведение лучевой терапии
1.3	Простыня для пациента для осмотра/терапевтических процедур, одноразового использования	18	Проведение лучевой терапии

VII. Оценка эффективности метода

19. Перечень показателей эффективности.

Наименование первичного критерия эффективности
Отсутствие рецидивов после гипофракционной лучевой терапии с использованием симультанного интегрированного буста по результатам ультразвукового исследования в период амбулаторного наблюдения

20. Перечень критериев дополнительной ценности.

№	Наименование вторичного критерия эффективности
1.	Снижение частоты непосредственных лучевых реакций после проведения лучевой терапии не менее, чем на 30%
2.	Снижение частоты лучевых осложнений (кожные, кардиальные, пульмональные) после проведения лучевой терапии не менее, чем на 50%

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

№	Показатель эффективности	Методы оценки	Сроки оценки
1.	Отсутствие рецидивов после гипофракционной лучевой терапии с использованием симультанного интегрированного буста	Оценка эффективности будет проводиться по данным объективного осмотра, ультразвуковой диагностики при необходимости гистологической/цитологической верификацией	Каждый визит
2.	Снижение непосредственных лучевых реакций после проведения лучевой терапии	Оценка эффективности будет проводиться по данным объективного осмотра. Доля случаев с отсутствием лучевых реакций от общего	Каждый визит

	не менее, чем на 30%	количества случаев с применением метода КА	
3	Снижение частоты лучевых осложнений после проведения лучевой терапии не менее, чем на 50%	Оценка эффективности будет проводиться по данным объективного осмотра и результатам инструментальных методов обследования (КТ, спирография, ЭКГ). Доля случаев с отсутствием лучевых осложнений от общего количества случаев с применением метода КА	Каждый визит

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.

Для проверки нормальности типа распределения параметров будет применен W критерий Шапиро – Уилка. Количественные данные будут представлены в виде медианы, нижнего и верхнего квартилей. Для сравнения количественных величин в двух независимых группах будут использованы непараметрический U критерий Манна – Уитни, при сравнении количественных величин в трёх независимых группах применен H критерий Краскелла – Уоллиса. Качественные признаки будут сравниваться с применением критерия хи-квадрата Пирсона для таблиц сопряженности или точного теста Фишера с учетом поправки Бонферрони для множественных сравнений. Для оценки результатов рентгенэндоваскулярных операций в отдаленные сроки будет использован метод Каплана – Мейера. Оценка статистической значимости и силы влияния того или иного фактора на отдалённые результаты вмешательств будет проведена путем попарного сравнения данных анализируемых групп в четырёхпольных таблицах, для проверки нулевой гипотезы использован точный критерий Фишера и критерий χ^2 . Статистически значимые предикторы развития рестеноза или реокклюзии артерии, клинической эффективности вмешательства определены методом регрессионного анализа пропорциональных рисков Кокса.

При проверке статистических гипотез принят 5% уровень значимости. Нулевая гипотеза об отсутствии различий будет отвергнута, если вероятность ошибочно её отвергнуть не превышает 5% ($p < 0,05$). Поправка Бонферрони будет учитываться при проведении множественных сравнений для трёх групп, в этом случае уровень значимости составит 1,7% ($p < 0,017$).

Статистическая обработка данных будет выполнена помощью пакета «Statistica 13.2» фирмы Statsoft (Tulsa, OK, USA).

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.

Для расчета размера выборки, необходимой и достаточной для выявления запланированного размера эффекта (частота достижения клинического ответа 80% в группе метода и 65% в группе сравнения), нами был использован онлайн калькулятор <https://www.sealedenvelope.com>

Для расчета необходимого размера выборки по исходу частота достижения клинического ответа использовались статистическая гипотеза превосходства для бинарных исходов. Размер необходимой выборки был вычислен с заданной статистической мощностью 90% и уровнем альфа-ошибки (ошибки первого рода) 5%.

По результатам расчета, в каждую группу необходимо включить 130 пациента для выявления запланированного размера эффекта (всего 260 пациентов). В случае, если учитывать потенциальное выбывание пациентов, размер выборки должен быть увеличен на 10% в каждой из групп: 156 пациентов в каждой группе (всего 312 пациентов). При этом контрольная группа будет проанализирована за пределами программы клинической апробации.

В рамках данного протокола клинической апробации планируется включение 156 пациентов. По результатам данной апробации будет рассчитан объем необходимой выборки для последующих исследований.

В 2023 году планируется провести процедуры у 52 пациентов.

В 2024 году планируется провести процедуры у 52 пациентов.

В 2025 году планируется провести процедуры у 52 пациентов.

IX. Объем финансовых затрат

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

Расчет нормативов финансовых затрат на оказание одной услуги одному пациенту проводили в соответствии с приказом Минздрава России от 13 августа 2015 г. № 556 «Об утверждении Методических рекомендаций по расчету финансовых затрат на оказание медицинской помощи по каждому протоколу клинической апробации методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации».

Используется затратный метод, который основывается на расчете всех издержек оказания медицинской помощи, калькуляции всех составляющих медицинского лечения, при этом учитываются обычные в подобных случаях прямые и косвенные затраты на приобретение товаров, работ или услуг, обычные в подобных случаях затраты на транспортировку, хранение, страхование и иные подобные затраты. Также в структуру затрат включена оплата работ научных сотрудников по формированию протоколов апробации, составлению и ведению индивидуальных регистрационных карт и электронных регистров, работа по дополнительному времени обследования и анкетирования пациентов, включая телефонные контакты, для сбора и оценки данных по клинической эффективности апробации, работы по статистическому анализу, сбору информации по безопасности и др., затрат на предоперационное обследование пациента и подготовку к хирургическому лечению, стоимости оперативного вмешательства, анестезиологического обеспечения, медикаментов и расходных материалов, затрат на заработную плату сотрудников, непосредственно принимающих участие в лечении пациента и также оплату труда сотрудников общеклинического персонала и административно-управленческого аппарата.

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	Усредненный показатель частота предоставления	Затраты на МУ, руб.	Источник сведений о стоимости
1-й этап – амбулаторный – отбор пациентов						
1.1	Прием (осмотр, консультация) врача-онколога первичный	1700,00	1	1	1700,00	Прейскурант ФГАУ «НМИЦ ЛРЦ» Минздрава России
1.2	Осмотр (консультация) врачом-радиотерапевтом	2000,00	1	1	2000,00	«-»

	первичный					
1.3	Регистрация электрокардиограммы	500,00	1	1	500,00	«-»
1.4	Расшифровка, описание и интерпретация электрокардиографических данных	500,00	1	1	500,00	«-»
1.5	Эхокардиография	2700,00	1	1	2700,00	«-»
1.6	Исследование неспровоцированных дыхательных объемов и потоков	1700,00	1	1	1700,00	«-»
1.7	Спиральная компьютерная томография легких	5000,00	1	1	5000,00	«-»
1.8	Общий (клинический) анализ крови	650,00	1	1	650,00	«-»
1.9	Анализ крови биохимический общетерапевтический	3200,00	1	1	3200,00	«-»
1.10	Общий (клинический) анализ мочи	400,00	1	1	400,00	«-»
1.11	Ультразвуковое исследование молочных желез	4000,00	1	1	4000,00	«-»
1.12	Ультразвуковое исследование лимфатических узлов (одна анатомическая зона)	2000,00	1	1	2000,00	«-»
2-й этап стационарный (в условиях дневного стационара) - проведение лучевой терапии						
2.1	Ежедневный осмотр врачом-радиотерапевтом с наблюдением и уходом среднего и младшего медицинского персонала в отделении	2000,00	24	1	48 000,00	«-»

	стационара					
2.2	Топометрия компьютерно-томографическая	5000,00	1	1	5000,00	«-»
2.3	Дозиметрическое планирование лучевой терапии	24 000,00	1	1	24 000,00	«-»
2.4	Дозиметрический и радиометрический контроль лучевой терапии	20 000,00	1	1	20 000,00	«-»
2.5	Конформная дистанционная лучевая терапия, в том числе IMRT, IGRT, ViMAT, стереотаксическая	198 250,00	1	1	198 250,00	«-»
2.6	Общий (клинический) анализ крови	650,00	1	1	650,00	«-»
2.7	Анализ крови биохимический общетерапевтический	3200,00	1	1	3200,00	«-»
2.8	Общий (клинический) анализ мочи	400,00	1	1	400,00	«-»
3.1 этап – амбулаторный – контрольное обследование через 1 месяц						
3.1.1	Осмотр (консультация) врачом-радиотерапевтом повторный	2000,00	1	1	2000,00	«-»
3.1.2	Ультразвуковое исследование молочных желез	4000,00	1	1	4000,00	«-»
3.1.3	Ультразвуковое исследование лимфатических узлов (одна анатомическая зона)	2000,00	1	1	2000,00	«-»
3.1.4	Спиральная компьютерная томография легких	5000,00	1	1	5000,00	«-»
3.1.5	Регистрация электрокардиограммы	500,00	1	1	500,00	«-»

3.1.6	Расшифровка, описание и интерпретация электрокардиографических данных	500,00	1	1	500,00	«-»
3.1.7	Исследование неспровоцированных дыхательных объемов и потоков	1700,00	1	1	1700,00	«-»
3.1.8	Эхокардиография	2700,00	1	1	2700,00	«-»
3.2 этап – амбулаторный – контрольное обследование через 6 месяцев						
3.2.1	Осмотр (консультация) врачом-радиотерапевтом повторный	2000,00	1	1	2000,00	«-»
3.2.2	Ультразвуковое исследование молочных желез	4000,00	1	1	4000,00	«-»
3.2.3	Ультразвуковое исследование лимфатических узлов (одна анатомическая зона)	2000,00	1	1	2000,00	«-»
3.2.4	Спиральная компьютерная томография легких	5000,00	1	1	5000,00	«-»
3.2.5	Регистрация электрокардиограммы	500,00	1	1	500,00	«-»
3.2.6	Расшифровка, описание и интерпретация электрокардиографических данных	500,00	1	1	500,00	«-»
3.2.7	Исследование неспровоцированных дыхательных объемов и потоков	1700,00	1	1	1700,00	«-»
3.2.8	Эхокардиография	2700,00	1	1	2700,00	«-»
3.3 этап – амбулаторный – контрольное обследование через 12						

месяцев						
3.3.1	Осмотр (консультация) врачом- радиотерапевтом повторный	2000,00	1	1	2000,00	«-»
3.3.2	Ультразвуковое исследование молочных желез	4000,00	1	1	4000,00	«-»
3.3.3	Ультразвуковое исследование лимфатических узлов (одна анатомическая зона)	2000,00	1	1	2000,00	«-»
3.3.4	Спиральная компьютерная томография легких	5000,00	1	1	5000,00	«-»
3.3.5	Регистрация электрокардиограммы	500,00	1	1	500,00	«-»
3.2.6	Расшифровка, описание и интерпретация электрокардиографиче- ских данных	500,00	1	1	500,00	«-»
3.3.7	Исследование неспровоцированных дыхательных объемов и потоков	1700,00	1	1	1700,00	«-»
3.3.8	Эхокардиография	2700,00	1	1	2700,00	«-»
3.4 этап – амбулаторный – контрольное обследование через 24 месяцев						
3.4.1	Осмотр (консультация) врачом- радиотерапевтом повторный	2000,00	1	1	2000,00	«-»
3.4.2	Ультразвуковое исследование молочных желез	4000,00	1	1	4000,00	«-»
3.4.3	Ультразвуковое исследование лимфатических узлов	2000,00	1	1	2000,00	«-»

	(одна анатомическая зона)					
3.4.4	Спиральная компьютерная томография легких	5000,00	1	1	5000,00	«-»
3.4.5	Регистрация электрокардиограммы	500,00	1	1	500,00	«-»
3.2.6	Расшифровка, описание и интерпретация электрокардиографических данных	500,00	1	1	500,00	«-»
3.4.7	Исследование неспровоцированных дыхательных объемов и потоков	1700,00	1	1	1700,00	«-»
3.4.8	Эхокардиография	2700,00	1	1	2700,00	«-»

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

не используются;

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	Усредненный показатель частоты предоставления	Затраты на медицинское изделие, руб.	Источник сведений о стоимости
1.	Перчатки смотровые/процедурные нитриловые, неопудренные, не антибактериальные	21,64	18	1	389,52	Контракт ФГАУ «НМИЦ ЛРЦ» Минздрава России
2	Маска лицевая для защиты дыхательных путей,	2,60	18	1	46,8	Контракт ФГАУ «НМИЦ ЛРЦ»

№	Наименование в соответствии с Номенклатурной классификацией медицинских изделий по видам	Стоимость 1 единицы	Количество	Усредненный показатель частоты предоставления	Затраты на медицинское изделие, руб.	Источник сведений о стоимости
	одноразового использования					Минздрава России
3.	Простыня для пациента для осмотра/терапевтических процедур, одноразового использования	38,69	18	1	696,42	Контракт ФГАУ «НМИЦ ЛРЦ» Минздрава России

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

нет;

виды лечебного питания, включая специализированные продукты лечебного питания:

не используется;

иное: нет.

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	153,71
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	123,77
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)	121,10
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	61,48
Итого:	398,58

Год реализации Протокола КА	Количество пациентов	Сумма (тыс. руб.)
2023	52	20 726,16
2024	52	20 726,16
2025	52	20 726,16
Итого:	156	62 178,48

Директор ФГАУ «НМИЦ ЛРЦ»
Минздрава России, д.м.н., профессор


И.Г. Никитин



Индивидуальная регистрационная карта

Протокола «Клиническая апробации метода гипофракционной лучевой терапии с использованием симультанного интегрированного буста у пациентов обоих полов старше 18 лет с злокачественными новообразованиями молочной железы (C50.1-50.8) после органосберегающей операции для лечения с целью уменьшения локальных рецидивов по сравнению лучевой терапией в режиме классического фракционирования»

Идентификационный номер

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

Ф.И.О: _____

Дата рождения: _____

Пол: мужской женский

Телефон: +7 _____

Диагноз:

Дата подписания информированного согласия _____

Дата проведения хирургического лечения: _____

Дата начала лучевой терапии: _____

Морфологическая классификация опухоли: _____

Степень дифференцировки опухоли: _____

TNM классификация: _____

Сторона поражения: _____

Степень лимфостаза: _____

Факторы риска рецидива: _____

Проведенное лекарственное лечение:

Химиотерапия\Таргетная терапия\Эндокринотерапия

Лучевая терапия на область лимфоузлов: Да \ Нет

Объем облучаемой мишени:

Молочная железа _____

Буст _____

Средняя доза ионизирующего излучения:

Сердце _____

Легкое (со стороны поражения) _____

Этап 1 ДОГОСПИТАЛЬНЫЙ СКРИНИНГ

- **Общий анализ крови :**

- Эритроциты: 10*12/л
- Гемоглобин: г/л
- Гематокрит: %
- Тромбоциты: 10*9/л
- Лейкоциты: 10*9/л
- Скорость оседания эритроцитов мм/час

- **Общий анализ мочи:**

- Плотность
- pH
- цвет
- лейкоциты
- эритроциты
- глюкоза
- белок
- примеси

- **Биохимический анализ крови:**

- О.билирубин г/л
- АСТ Ед/л
- АЛТ Ед/л
- Креатинин мкмоль/л
- О.белок г/л
- Глюкоза ммоль/л
- О.холестерин ммоль/л
- Мочевина ммоль/л

- **ЭКГ ритм: синусовый/ фибрилляция предсердий/ ЭКС**

ЧСС: _____ в мин QRS: _____ QT: _____ QTc: _____

АВ блокада нет/ I/ II/ III , патологический Q: да / нет

Депрессия/элевация ST: да / нет

- **Эхокардиография:**

ФВ _____% КДО _____, КСО _____, КДР _____, КСР _____, ТЗС _____, ТМЖП _____

Гипо-акинез стенок _____

Митральная регургитация _____ ст. Трикуспидальная регургитация _____ ст

Аортальная регургитация _____ ст.

- **Спирография**

ЖЭЛ: _____ ОВФ1 _____

- **МСКТ ОГК**

Этап 2 ГОСПИТАЛЬНЫЙ

Проведение лучевой терапии

Дата начала лучевой терапии: _____

Дата окончания лучевой терапии _____

Осложнения : да / нет

Госпитальные обследования:

- **Общий анализ крови :**

- Эритроциты: 10*12/л
- Гемоглобин: г/л
- Гематокрит: %
- Тромбоциты: 10*9/л
- Лейкоциты: 10*9/л
- Скорость оседания эритроцитов мм/час

- **Биохимический анализ крови:**

- Общий билирубин г/л
- АСТ Ед/л
- АЛТ Ед/л
- Креатинин мкмоль/л
- О.белок г/л
- Глюкоза ммоль/л
- О.холестерин ммоль/л
- Мочевина ммоль/л

- **Общий анализ мочи:**

- Плотность
- pH
- цвет
- лейкоциты
- эритроциты
- глюкоза
- белок
- примеси

Этап 3

КОНТРОЛЬ 1 МЕСЯЦ

• УЗИ молочных желез и зон регионарного лимфооттока

Наличие данных за локо-регионарный рецидив: да / нет

• ЭКГ ритм: синусовый/ фибрилляция предсердий/ ЭКС

ЧСС: _____ в мин QRS: _____ QT: _____ QTc: _____

АВ блокада нет/ I/ II/ III, патологический Q: да / нет

Депрессия/элевация ST: да / нет

• Эхокардиография:

ФВ _____% КДО _____, КСО _____, КДР _____, КСР _____, ТЗС _____, ТМЖП _____

Гипо-акинез стенок _____

Митральная регургитация _____ ст. Трикуспидальная регургитация _____ ст

Аортальная регургитация _____ ст.

• Спирография

ЖЭЛ: _____ ОВФ1 _____

• МСКТ ОГК

Наличие данных за постлучевые осложнения: да / нет

Этап 4

КОНТРОЛЬ 6 МЕСЯЦЕВ

- **УЗИ молочных желез и зон регионарного лимфооттока**

Наличие данных за локо-регионарный рецидив: да / нет

- **ЭКГ ритм: синусовый/ фибрилляция предсердий/ ЭКС**

ЧСС: _____ в мин QRS: _____ QT: _____ QTc: _____

АВ блокада нет/ I/ II/ III , патологический Q: да / нет

Депрессия/элевация ST: да / нет

- **Эхокардиография:**

ФВ _____ % КДО _____, КСО _____, КДР _____, КСР _____, ТЗС _____, ТМЖП _____

Гипо-акинез стенок _____

Митральная регургитация _____ ст. Трикуспидальная регургитация _____ ст

Аортальная регургитация _____ ст.

- **Спирография**

ЖЭЛ: _____ ОВФ1 _____

- **МСКТ ОГК**

Наличие данных за постлучевые осложнения: да / нет

Этап 5

КОНТРОЛЬ 12 МЕСЯЦЕВ

- **УЗИ молочных желез и зон регионарного лимфооттока**

Наличие данных за локо-регионарный рецидив: да / нет

- **ЭКГ ритм: синусовый/ фибрилляция предсердий/ ЭКС**

ЧСС: _____ в мин QRS: _____ QT: _____ QTc: _____

АВ блокада нет/ I/ II/ III, патологический Q: да / нет

Депрессия/элевация ST: да / нет

- **Эхокардиография:**

ФВ _____% КДО _____, КСО _____, КДР _____, КСР _____, ТЗС _____, ТМЖП _____

Гипо-акинез стенок _____

Митральная регургитация _____ ст. Трикуспидальная регургитация _____ ст

Аортальная регургитация _____ ст.

- **Спирография**

ЖЭЛ: _____ ОВФ1 _____

- **МСКТ ОГК**

Наличие данных за постлучевые осложнения: да / нет

Этап 6

КОНТРОЛЬ 24 МЕСЯЦЕВ

- **УЗИ молочных желез и зон регионарного лимфооттока**

Наличие данных за локо-регионарный рецидив: да / нет

- **ЭКГ ритм: синусовый/ фибрилляция предсердий/ ЭКС**

ЧСС: _____ в мин QRS: _____ QT: _____ QTc: _____

АВ блокада нет/ I/ II/ III, патологический Q: да / нет

Депрессия/элевация ST: да / нет

- **Эхокардиография:**

ФВ _____% КДО _____, КСО _____, КДР _____, КСР _____, ТЗС _____, ТМЖП _____

Гипо-акинез стенок _____

Митральная регургитация _____ ст. Трикуспидальная регургитация _____ ст

Аортальная регургитация _____ ст.

- **Спирография**

ЖЭЛ: _____ ОВФ1 _____

- **МСКТ ОГК**

Наличие данных за постлучевые осложнения: да / нет
