

**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	Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной радиологии федерального государственного бюджетного учреждения «Российский онкологический научный центр им Н.Н. Блохина» Минздрава России («ФГБУ РОНЦ им Н.Н. Блохина» Минздрава России), 115478 Москва Каширское шоссе 24, +7 (495) 324-4496
2	Адрес места нахождения организации	115478 Москва Каширское шоссе 24
3	Контактные телефоны и адреса электронной почты	+7 (495) 324-4496 dolgushinb@mail.ru
4	Название предлагаемого для клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации	«Метод комплексного лечения больных плоскоклеточным раком анального канала I-IIIВ стадии на основе усовершенствованных технологий конформной лучевой терапии: IMRT, VMAT, с одновременной локальной эскалацией дозы облучения (SIB)»
5	Число пациентов необходимое для проведения клинической апробации	Необходимое количество пациентов 100: 20 пациентов (120 процедур) в 2016 году 40 пациентов (120 процедур) в 2017 году 40 пациентов (120 процедур) в 2018 году

Приложение:

- 1. Протокол клинической апробации на 30 л.**
- 2. Согласие на опубликование протокола клинической апробации на официальном сайте Министерства в сети «Интернет» на 1 л.**

Директор ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н.Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации
академик РАН, проф., д.м.н.



Давыдов М.И.

(Handwritten signature)

(подпись)

«29» 02 2016 г.

Протокол клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации

Идентификационный № _____

Дата « ____ » февраля 2016г.

I. Паспортная часть.

1. Название предлагаемого к проведению клинической апробации метода:

«Метод комплексного лечения больных плоскоклеточным раком анального канала I-IIIВ стадии на основе усовершенствованных технологий конформной лучевой терапии: IMRT, VMAT, с одновременной локальной эскалацией дозы облучения (SIB)»

2. Наименование и адрес федеральной медицинской организации

разработавшей протокол клинической апробации: Федеральное государственное учреждение «Российский онкологический научный центр им. Н. Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 115478, Москва, Каширское шоссе, 24. Тел: 8-499-324-10-90

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

Давыдов Михаил Иванович – академик РАН, профессор, директор ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;

Расулов Арсен Османович – д.м.н., заведующий отделением проктологическим ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ;

Назаренко Алексей Витальевич – к.м.н., заведующий радиологическим отделением НИИ Клинической и Экспериментальной Радиологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ;

Тюляндин Сергей Алексеевич – профессор, д.м.н., заведующий отделением клинической фармакологии и химиотерапии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ;

Горбунова Вера Андреевна – профессор, д.м.н., заведующий отделением химиотерапии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ;

Долгушин Борис Иванович - член-корр РАН, профессор, д.м.н., заведующий отделом лучевой диагностики и интервенционной радиологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ;

Ткачев Сергей Иванович – д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник радиологического отделения НИИ Клинической и Экспериментальной Радиологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ;

Глебовская Валерия Владимировна – к.м.н., старший научный сотрудник радиологического отделения НИИ Клинической и Экспериментальной Радиологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ;

Гордеев Сергей Сергеевич – к.м.н., врач-онколог отделение проктологическое ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ;

Бесова Наталия Сергеевна – к.м.н., старший научный сотрудник отделения химиотерапии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ;

Федянин Михаил Юрьевич – к.м.н., врач-онколог отделение клинической фармакологии и химиотерапии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ;

Сураева Юлия Эдуардовна – врач отделение лучевой диагностики и рентгенохирургических методов лечения ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ.

II. Обоснование клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации

4. Аннотация метода.

Плоскоклеточный рак анального канала относится к радиочувствительным опухолям, поэтому лучевая терапия является основой первой линии комплексного лечения. Эскалация суммарной очаговой дозы лучевой терапии в комбинации с одновременной химиотерапией по данным одного из самых крупных кооперированных рандомизированных исследований АСТ II увеличивает 3-летнюю безрецидивную выживаемость до 75%, а общую выживаемость до 89%. Пациентам, у которых не удается достигнуть полного ответа на лечение требуется выполнение инвалидизирующей операции – брюшно-промежностной экстирпации прямой кишки. До начала 2000-х годов лучевая терапия проводилась на конвенциональных дистанционных гамма-терапевтических аппаратах (2 D-RT). Однако, применение 2D лучевой терапии при плоскоклеточном раке анального канала сопряжено с трудностями создания благоприятного равномерного дозного распределения в опухоли и защиты критических структур.

Использование современных линейных ускорителей электронов и систем компьютерного дозиметрического планирования, создающих 3D программы изодозного распределения, а также полученные возможности визуализации за точностью подведения

дистанционного облучения и ряд диагностических приборов (компьютерной томографии (КТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ)), позволяют на 20-30% увеличить поглощенную дозу в опухоли, не увеличивая лучевую нагрузку на здоровые ткани и органы. Современная конформная 3D CRT (3 Dimension Conformal Radiation Therapy) – трехмерная конформная лучевая терапия и ее более усовершенствованные технологии IMRT (Intensity Modulated Radiation Therapy) - лучевая терапия с модуляцией интенсивности, VMAT (Volume modulated arc therapy) лучевая терапия с модуляцией интенсивности динамическими арками позволяют уменьшить количество незапланированных перерывов в курсе химиолучевой терапии, получить более высокий онкологический результат по сравнению с 2D конвенциональной лучевой терапией.

Данная методика, апробированная с сентября 2011 года предполагает проведение лучевой терапии усовершенствованными методами конформной 3D лучевой терапии на основе технологии IMRT с одновременной локальной эскалацией дозы облучения на основе применения «симультантного интегрированного буста - SIB» (в зависимости от параметра «Т» опухоли). При осуществлении представленной технологии лучевому воздействию на протяжении всего курса лучевой терапии подвергаются зоны регионарного метастазирования, первичная опухоль и область выявленных пораженных лимфоузлов в комбинации с химиотерапией препаратами Митомидин С и Капецитабин.

Лечение по предложенному методу позволяет повысить вероятность достижения полного ответа, снизить частоту выполнения инвалидизирующих хирургических вмешательств и улучшить отдалённые результаты лечения больных плоскоклеточным раком анального канала.

5. Актуальность проблемы

Внедрение предложенного метода комплексного лечения позволит сократить число пациентов, которым требуется проведение калечащих хирургических вмешательств, сократить частоту инвалидизации пациентов, уменьшить число пациентов, которым потребуются химиотерапевтическое лечение в связи с прогрессированием заболевания. Каждая из современных технологий лучевой терапии обладает дозиметрическими и клиническими особенностями, которые оказывают влияние на результаты. Технология IMRT, являясь более совершенной ступенью 3D CRT, при улучшении локорегионарного контроля позволяет формировать объем облучения любого размера и формы, достоверно уменьшая лучевую нагрузку на критические структуры, позволяя достичь лучшей конформности и гомогенности дозового распределения, а также создает возможность подведения радикальных доз к мишеням различных размеров и конфигураций. Технология VMAT по дозиметрическим характеристикам сопоставима с технологией

IMRT, однако реализация плана лечения проходит за меньшее количество времени. Только на основе данных технологий возможно использование принципа формирования дозового распределения, названного «симультантный интегрированный буст» (SIB). Данный режим фракционирования дозы позволяет сократить длительность полного курса ЛТ в среднем на 1.5-2 недели, уменьшая длительность перерывов в лучевом лечении или полностью избавляя от необходимости перерыва, увеличивая локальную дозу облучения и уменьшая биологически эквивалентные дозы радиации на здоровые ткани и органы.

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

Впервые в России на основе технических достижений в радиационной онкологии предложена новая схема химиолучевой терапии больных плоскоклеточным раком анального канала на основе усовершенствованных технологий конформной 3D лучевой терапии - лучевой терапии с модуляцией интенсивности (IMRT) и лучевой терапии с модуляцией интенсивности динамическими арками (VMAT), с одновременной локальной эскалацией дозы (при I-II стадии ПРАК – на первичную опухоль, а при местнораспространенных стадиях - на метастатически пораженные лимфатические узлы). Частота прогрессирования заболевания после стандартного лечения достигает 30-40%. Применение этих методик лучевой терапии сокращает длительность курса лучевой терапии на 7-14 дней, что приводит к значительному экономическому эффекту, уменьшает длительность перерывов в лучевом лечении или полностью избавляя от необходимости перерыва, увеличивает локальную дозу облучения и уменьшает биологически эквивалентные дозы радиации на здоровые ткани и органы, увеличивает продолжительность и улучшает качество жизни больных.

В настоящее время совершенствование оборудования и технологий лучевой терапии сделало возможным существенно увеличить подводимую дозу на первичную опухоль и регионарные лимфатические узлы, уменьшить лучевую нагрузку на окружающие критические структуры благодаря появлению мегавольтных источников излучения и многолепестковых коллиматоров (MLC), дающих возможность создать фигурные поля. В проведенных клинических исследованиях получены убедительные данные о преимуществах использования IMRT в сравнении с 3D CRT. По данным Mitchell, Abboud et al. (2013), использование новых технологий лучевой терапии позволяет добиться низкой частоты токсических реакций: частота диареи 3 степени в его исследовании составила 9%, кожных реакций 3 степени – 17% (по сравнению с 52,6% токсических реакций в исследовании Sebag-Montefiore D. 2012). Chuong M с соавт. также продемонстрировали достоверное снижение негематологической токсичности при IMRT

лучевой терапии в сравнении с 3D CRT технологией (21.1% и 59.5%; $P < 0.0001$) (Chuong, Freilich et al. 2013).

По данным RTOG-9811 и RTOG-0529 исследований при использовании технологии IMRT СОД должна быть не менее 45-50 Гр или выше, если используется запланированный перерыв в лечении. Остается неясным, улучшает ли результаты лечения местнораспространенных форм рака анального канала увеличение СОД более 54 Гр, особенно, если используется запланированный перерыв. Сокращение перерывов в лечении имеет большое значение для сохранения сфинктера. В исследовании RTOG 9208 II фазы изучались более высокие дозы лучевой терапии с обязательным 2-недельным перерывом в курсе лечения. В результате была достигнута только 30% 2-летняя частота установки колостомы. К тому же, обязательным условием комплексного лечения является проведение одновременной химиотерапии. Очевидно, суммарные дозы, объемы, подвергаемые лучевой терапии и режимы облучения для опухолей в стадии Т3-Т4 требуют дальнейшего обсуждения (James, Glynn-Jones et al. 2014).

Применяя лучевую терапию на основе IMRT технологии, Salama с соавт. в ретроспективном анализе 53 пациентов, получавших ХЛТ в трех онкологических учреждениях на основе препаратов Митомидин С и 5-FU показал: 18-мес. общая выживаемость составила 93%, выживаемость без колостомирования – 84%, морфологически полный ответ зафиксирован в 93% случаев. Кожная токсичность III степени в 38% случаев, гастроинтестинальная – в 15%. Данное исследование демонстрирует лучшие результаты в сравнении с протоколом RTOG 98-11, в котором увеличение 5-летней безрецидивной выживаемости наблюдалось всего лишь в 68% случаев при ранних формах и до 58% при местнораспространенных стадиях. А совокупный уровень колостомий оказался меньше в группе Митомидина С (10%) по сравнению с группой Цисплатина (19%).

В нерандомизированном клиническом исследовании II фазы RTOG 0529 сравнивали частоту ранних лучевых повреждений при использовании IMRT-лучевой терапии с данными исследования RTOG 9811, в котором пациенты получали аналогичное лечение в режиме 3D конформного облучения. Были обнаружены значимые различия в частоте гематологической токсичности 2 степени 73% и 85% ($P=0.032$), гастроинтестинальной токсичности 3 степени - 21% и 36% ($P=0.0082$), кожных реакций 3 степени - 23% и 49% ($P<0.0001$).

Накопленные данные говорят о высокой вероятности консервативного излечения опухоли с приемлемым профилем токсичности. Вопросы адаптации усовершенствованных технологий ЛТ с модуляцией интенсивности (IMRT) для ранних и

местнораспространенных стадий путем эскалирования дозы в максимально сокращенные общие сроки лечения в настоящее время, как и у нас, продолжают исследоваться в протоколах АСТ III и АСТ IV.

По данным J. Dubois et al., приведено сравнение эффективности технологий IMRT и VMAT в модификации (Rapid Arc) при применении симультантного интегрированного буста (SIB) у больных ранними стадиями плоскоклеточного рака анального канала. Предписанные дозы были следующие: разовая очаговая доза (РОД) 1.5 Гр, суммарная очаговая доза (СОД) 49.5 Гр на область тазовых лимфоузлов, включая паховые; одновременно, использованием SIB, РОД 1.8 Гр, СОД 59.4 Гр на область первичной опухоли. За весь курс лучевой терапии подведено 33 фракции. Технология VMAT (Rapid Arc) обеспечивает эквивалентное качество по сравнению с технологией IMRT в отношении адекватного покрытия PTV (при тех же объемах и условиях облучения). Кроме этого, при использовании технологии Rapid Arc достигнуто уменьшение негативного воздействия на критические структуры (доза на тонкую кишку за весь курс радиотерапии была меньше в среднем на 4-6 Гр у больных, получавших лучевую терапию технологией Rapid Arc по сравнению с IMRT). Те же тенденции наблюдались и для остальных критических органов.

IMRT является эффективной частью химиолучевого лечения рака анального канала. Частота негематологических острых лучевых реакций выгодно отличается по сравнению с прежними стандартами лечения и прочими исследованиями как на основе одного медицинского учреждения, так и многоцентрового, включая предварительные результаты исследования RTOG 0529, представленные в 2009 году на конференции Американского Общества Радиотерапевтов-Онкологов.

Однако, клинические исследования данных режимов и технологий лучевого лечения требуют тщательного целенаправленного их изучения. Всем этим вопросам и посвящены наши исследования.

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

При проведении химиолучевой терапии возможно развитие осложнений:

1. Гематологическая токсичность
2. Кожная токсичность
3. Гастроинтестинальная токсичность
4. Кардиологическая токсичность

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

1. Аксель Е.М., Давыдов М.И. Статистика злокачественных новообразования в России и странах СНГ в 2012 г. -Москва, 2014.- 226с.
2. Ткачев С.И., Глебовская В.В., О.В. Зайченко, Р.А. Гутник. «Принципы подготовки и проведения лучевой терапии у больных плоскоклеточным раком анального канала» / «Медицинская физика» – 2013. - №2 (58). – С.43-50.
3. Ткачев С.И., Глебовская В.В., Расулов А.О., Царюк В.Ф., Алиев В.А., Водяник В.В. Современные технологии лучевой терапии: IMRT ,VMRT с использованием симультантного интегрированного буста (SIB) в комплексном лечении плоскоклеточного рака анального канала / Журнал: «Современная онкология» Том 16, 2014, №2. С. 60-66.
4. Глебовская В.В., Ткачев С.И., Расулов А.О., Царюк В.Ф., Гордеев С.С., Федянин М.Ю., Алиев В.А., Мамедли З.З., Трофимова О.П., Борисова Т.Н., Яжгунович И.П. Результаты комплексного лечения больных плоскоклеточным раком анального канала с использованием передовых технологий радиотерапии / Журнал «Вопросы онкологии» Том 61, №4, стр. 656-660, 2015г.
5. Ткачев С.И., Глебовская В.В., Барсуков Ю.А., Тимофеев Ю.М., Царюк В.Ф., Малихов А.Г., Сахаровская В.Г., Завистовский А.В., Гутник Р.А., Ким Д.Ф. Патент на изобретение № 2427399 «Способ лечения плоскоклеточного рака анального канала» Патентообладатель (ли): Учреждение Российской академии медицинских наук Российский онкологический научный центр имени Н.Н. Блохина РАМН(RU), Государственный научный центр «Научно-исследовательский институт органических полупродуктов и красителей» (ФГУП «ГНЦ НИОПИК»)(RU). Зарегистрировано в Государственном реестре изобретений Российской Федерации 27 августа 2011г.
6. Давыдов М.И., Ткачев С.И., Глебовская В.В., Царюк В.Ф., Барсуков Ю.А., Тимофеев Ю.М., Яжгунович И.П., Водяник В.В., Зайченко О.С., Гутник Р.А. Патент на изобретение № 2524419 «Способ комплексного лечения ранних стадий плоскоклеточного рака анального канала». Зарегистрировано в Государственном реестре Изобретений РФ 04 июня 2014г.
7. Mitchell MP, Abboud M, Eng C, Beddar AS, Krishnan S, Delclos ME, Crane CH, Das P. Intensity-modulated Radiation Therapy with Concurrent Chemotherapy for Anal Cancer: Outcomes and Toxicity. Departments of Radiation Oncology Gastrointestinal Medical Oncology

Radiation Physics, UT MD Anderson Cancer Center, Houston, TX. *Am J Clin Oncol*. 2013 March 4.

8. Chuong MD, Freilich JM, Hoffe SE, Fulp W, Weber JM, Almhanna K, Dinwoodie W, Rao N, Meredith KL, Shridhar R. Intensity-modulated Radiation Therapy vs. 3D Conformal Radiation Therapy for Squamous Cell Carcinoma of the Anal Canal. Department of Radiation Oncology. *Gastrointest Cancer Res*. 2013 March; 6(2): 39-45.
9. J.Dubois, S.Vieillot, C.Llacer Moscardo, C.Lemanski, D.Azria, P.Fenoglietto. A Planning Study to Compare Plans using Volumetric Modulated Arc Therapy or Intensity-modulated Radiation Therapy for the Treatment of Anal Cancer. Crlc Val D'aurelle, Montpellier, France. *J. Radiation Oncology Biology Physics*/Volume 75, Number 3, Supplement, 2009.
10. Bilimoria KY, Bentrem DJ, Rock CE, et al. Outcomes and prognostic factors for squamous-cell carcinoma of the anal canal: Analysis of patients from the National Cancer Data Base. *Dis Colon Rectum* 2009; 52:624–631.
11. Glynne-Jones R, Northover J, Cervantes A. ESMO Guidelines Working Group. Anal cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010;21(Suppl 5):v87–v92.
12. Nigro ND, Seydel HG, Considine B Jr., et al. Combined radiotherapy and chemotherapy for squamous cell carcinoma of the anal canal. *Cancer* 1983;51:1826–1829.
13. Kachnic L, Winter K, Myerson R, et al. RTOG 0529: A phase II evaluation of dose painted IMRT in combination with 5-fluorouracil and Mitomycin C for reduction of acute morbidity in carcinoma of the anal canal. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 2009;75(3) suppl Proc ASTRO S5(abstract 10).
14. Ajani JA, Winter KA, Gunderson LL, et al. US Intergroup Anal Carcinoma Trial: Tumor diameter predicts for colostomy. *J Clin Oncol* 2009;27:1116–1121.
15. Salama JK, Mell LK, Schomas DA, et al. Concurrent chemotherapy and intensity-modulated radiation therapy for anal canal cancer patients: A multicenter experience. *J Clin Oncol* 2007;25:4581–4586.
16. Bartelink H, Roelofsen F, Eschwege F, et al. Concomitant radiotherapy and chemotherapy is superior to radiotherapy alone in the treatment of locally advanced anal cancer: Results of a Phase III randomized trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer radiotherapy and gastrointestinal cooperative groups. *J Clin Oncol* 1997;15:2040–2049.
17. Flam M, John M, Pajak TF, et al. Role of mitomycin in combination with fluorouracil and radiotherapy and of salvage chemoradiation in the definitive nonsurgical treatment of epidermoid carcinoma of the anal canal: Results of a phase III randomized Intergroup Study. *J Clin Oncol* 1996;14:2527–2539.

18. S.Gordeyev, A.Rasulov, V.Gorbounova, S.Tkachev, N.Besova, M.Fedyanin, V.Glebovskaya. A pilot study of intensity-modulated radiation therapy (IMRT) and concurrent chemotherapy (CT) with paclitaxel, capecitabine and mimomycin C for squamous cell anal carcinoma (SCAC).// J Clin Oncol 33, 2015 (suppl; abstr e14501). Импакт-фактор – 18,4.

9. Иные сведения, связанные с разработкой метода

Для осуществления данного метода необходимо наличие линейных ускорителей электронов с энергией фотонов 6 и 18 MV с MLC-коллиматором, наличием опций IMRT, VMAT, опции визуализации объема облучения на столе линейного ускорителя с помощью компьютерной томографии в коническом пучке, мультипараметрической магнитно-резонансной томографии (МРТ).

III. Цели и задачи клинической апробации

10. Детальное описание целей и задач клинической апробации

Целью настоящей апробации является: Улучшить результаты комплексного лечения и качество жизни больных локализованным и местнораспространенным плоскоклеточным раком анального канала путем использования усовершенствованных технологий конформной 3D лучевой терапии - лучевой терапии с модуляцией интенсивности (IMRT) и лучевой терапии с модуляцией интенсивности динамическими арками (VMAT), с одновременной локальной эскалацией дозы облучения (SIB) на первичную опухоль и метастатически пораженные лимфатические узлы в комбинации с химиотерапией.

Для достижения поставленной цели необходимо решить следующие задачи:

1. Изучить показатели 3-х летней безрецидивной выживаемости при использовании технологий конформной 3D CRT лучевой терапии, интенсивно-модулированной лучевой терапии IMRT, объемно-модулированной лучевой терапии арками VMAT и симультантного интегрированного буста (SIB) в сравнении с группой больных, получивших стандартное химиолучевое лечение.
2. Изучить непосредственные и отдаленные результаты химиолучевой терапии применительно к каждой группе пациентов по критериям локально - регионарного рецидивирования, отдаленного метастазирования, длительности безрецидивного течения заболевания, общей выживаемости больных, сфинктерсохраняющего лечения.
3. Изучить эффективность лечения при вариантах химиолучевой терапии с применением симультантного интегрированного буста (SIB) и без применения

(SIB) у больных локализованным и местнораспространенным плоскоклеточным раком анального канала.

4. Изучить характер, частоту и степень выраженности ранних и поздних осложнений при изучаемых вариантах химиолучевой терапии локализованного и местнораспространенного плоскоклеточного рака анального канала по шкалам RTOG/EORTC и NCI-CTC v.4.0.

IV. Дизайн клинической апробации

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

Основываясь на результатах 6 рандомизированных исследований, значительном опыте лечения больных плоскоклеточным раком анального канала в Российском Онкологическом Научном Центре, многочисленных исследований II фазы, мы можем заключить, что лучевая терапия на протяжении последних десятилетий остается основой, на которой строится лечебный комплекс являющейся первой линией терапии больных плоскоклеточным раком анального канала. Повышение показателей общей и безрецидивной выживаемости и качество жизни больных плоскоклеточным раком анального канала на сегодняшнем этапе развития комплексного консервативного лечения в значительной степени связано с совершенствованием технического оснащения радиотерапевтических отделений онкологических клиник.

Результаты проведенных клинических исследований позволяют выбрать наиболее эффективные варианты химиолучевого лечения путем использования современных технологий конформной лучевой терапии локализованного и местнораспространенного плоскоклеточного рака анального канала при меньшей степени выраженности сопутствующих осложнений, улучшить ближайшие и отдаленные результаты лечения этого тяжелого контингента больных.

Применение данных технологий изучается в ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» с 2011 года. В 2014 году получен Патент на изобретение № 2524419 «Способ комплексного лечения ранних стадий плоскоклеточного рака анального канала». Анализируя полученные результаты и совершенствуя современные технологии радиотерапии, в радиологическом отделении Онкологического центра совместно с отделением проктологическим продолжается изучение этой тематики в рамках проспективного клинического исследования. Одна из основных идеологий – усиление противоопухолевого эффекта и уменьшение длительности курса химиолучевой терапии до 25-27 дней вместо 40 дней, а также подведение к опухоли биологически адекватной дозы 50-58Гр (уровень эскалации дозы зависит от распространенности опухолевого

процесса, а также нагрузки на критические органы). В ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» с сентября 2011 года по сентябрь 2015 года все больные (n=101 человек) получали ХЛТ, включающую лучевую терапию на основе технологий IMRT (IMRT, VMAT, SIB) и химиотерапии капецитабином 625 мг/м² в дни облучения, митомицином С 10 мг/м² в/в в день 1. Большинство больных с IIIA - 31 (30.7%); IIIB – 30 (29.7%) стадиями.

Перед расчетом изодозного распределения проводится поэтапное оконтуривание клинического объема мишени. Данные подходы позволили нам индивидуализировать подготовку планов каждого пациента, применяя атлас для оконтуривания, опубликованный группой RTOG. Нами также изучены и усовершенствованы объемы дозных распределений в первичной опухоли, пораженных лимфатических узлах и объем профилактического лучевого воздействия на регионарные лимфатические узлы. При планировании дозных ограничений на критические структуры мы использовали данные Quantec и рекомендации RTOG.

Для каждого пациента проводится планирование индивидуализированных программ лечения с ограничением на дозолIMITИРУЮЩИЕ органы:

мочевой пузырь - Dose Mean < 45Гр; D2% < 56Гр; D30% < 35Гр;

тонкая кишка – Dose Mean < 30Гр; D2% < 56Гр;

головки бедренных костей- D2% < 47 Гр;

Проведенные нами дозиметрические исследования показывают достоверное уменьшение поглощенной дозы и токсичности со стороны нормальных тканей и критических структур при использовании технологии IMRT и VMAT в сравнении с 3D CRT.

При конформной лучевой терапии практически невозможно применить одновременный или симультантный буст (simultaneously integrated boost) без увеличения негативного лучевого воздействия на здоровые органы. При 3D CRT лучевой терапии boost применяли избирательно после подведения стандартной дозы. Это увеличивало длительность одновременного химиолучевого курса лечения, что крайне нежелательно. Таким образом, методика симультантного интегрированного буста с разнородным облучением объемов на основе IMRT технологий позволяет сократить длительность всего курса лечения в среднем на 7-14 рабочих дней и провести его без перерыва у подавляющего большинства больных. Это обеспечивает значительно большую пропускную способность аппарата в день. Также, во время фракции облучения, у пациента уменьшена возможность смещения опухоли и критических структур, меньше стресс и лучшая защита здоровых тканей.

В исследуемой группе лучевую терапию на основе применения технологий SIB удалось провести 54 пациентам: VMAT+SIB 46 (45.5%) и IMRT+SIB 9 (8.9%) больных. Выполнена эскалация дозы облучения при соблюдении толерантных доз на критические структуры. Практика показала, что именно в этих группах - (VMAT+SIB и IMRT+SIB) большинству пациентов проведен полный курс химиолучевого лечения без перерыва: соответственно у 38 (82.6%) и 6 (66.7%) больных.

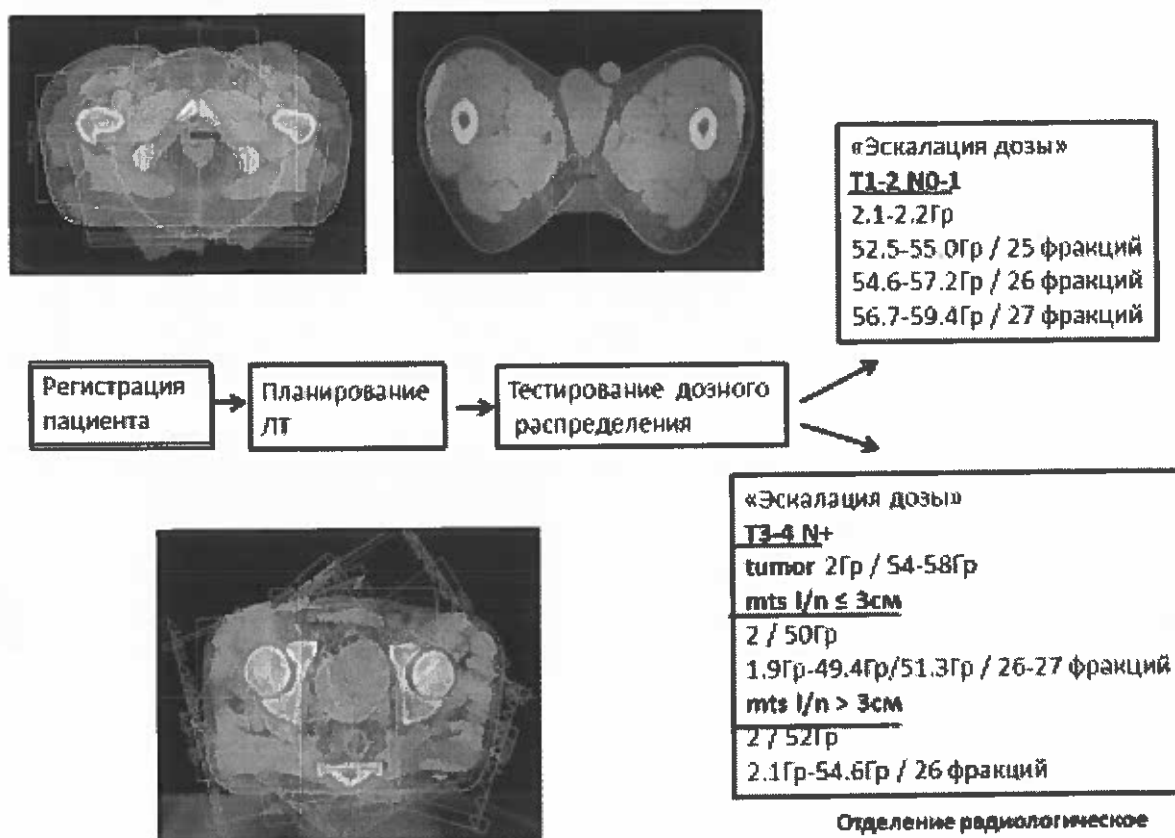
Причинами перерывов в химиолучевом лечении явилась острая гематологическая токсичность III/IV степени, выражающаяся в лейкоцитопении и тромбоцитопении. Несомненно, усовершенствованные технологии лучевой терапии позволили гомогенным изодозным распределением охватить весь объем опухоли, не оставляя недооблученных участков, что было при конвенциональном лучевом воздействии. Однако необходим тщательный контроль толерантных доз на критические структуры во избежание увеличения токсичности. Только у 2 из 101 пациента не достигнута полная регрессия опухоли. Этим больным проведена брюшно-промежностная экстирпация (БПЭ). Они наблюдаются без признаков болезни. Прогрессирование наступило у 8(8 %) больных с IIIA, IIIB стадиями. У 2 это был метастаз в параректальный и паховый л/узлы через 10 и 7 месяцев соответственно. В связи с чем, проведена ХЛТ. У 3-х больных - отдаленные метастазы в печень, парааортальные лимфоузлы, парааортальные лимфоузлы +легкие через 3,12,12 месяцев соответственно. Этим больным проводится химиотерапия и лучевая терапия. У 3-х больных – локальный рецидив и отдаленные метастазы в печень, легкие через 12, 3 и 4 месяца соответственно. Пациентам проведена БПЭ.

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

Материалы клинической апробации будут одобрены Комитетом по этике до начала лечения. Клиническая апробация будет проведена в соответствие с Протоколом, одобренным Комитетом по этике. Все поправки к Протоколу и Информации для пациента будут представляться в Комитет по этике для одобрения. Информированное согласие будет получено у предполагаемых участников апробации до его начала. Информация для пациента будет содержать все сведения о планируемой клинической апробации. Права, безопасность, благополучие участников клинической апробации будут являться приоритетными, и превалировать над интересами науки и общества. Конфиденциальность информации о пациентах/добровольцах и результатах апробации будет соблюдена.

Наблюдение после завершения лечения. Контроль эффективности лечения. Маркёр SCC, MPT малого таза, УЗИ органов брюшной полости, малого таза и паховых лимфатических узлов – каждые 3 месяца в течение первого года после окончания лечения, каждые 6 месяцев на протяжении второго и третьего года после окончания лечения, далее – ежегодно до 5 лет после лечения. Рентгенография органов грудной клетки - ежегодно до 5 лет после лечения. Заполнение опросника качества жизни в сроки 6 месяцев, 1 год, 2 года, 3 года после лечения.

Дизайн исследования эскалации дозы с применением SIB



12.3 Описание метода, инструкции по его проведению:

Методика проведения лучевой терапии.

Предлучевая топометрическая подготовка проводится в положении больного на спине, с использованием фиксирующих приспособлений под ноги.

КТ-исследование проводится в режиме свободного дыхания. Верхний уровень исследования: граница L3-L4 позвонков; нижний уровень – на 5-8 см дистальнее ануса или нижней границы опухоли.

Планирование объема облучения осуществляется с учетом данных компьютерно-томографических исследований (КТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ), выполненных не ранее месяца до начала лечения.

В объем GTV (Gross Tumor Volume) включаются первичная опухоль (GTV1) и пораженные лимфоузлы (GTV2), определяемые по данным КТ и/или МРТ.

В объем CTV (Clinical Target Volume) включаются

- 1) первичная опухоль CTV1 (отступ от GTV1 2.0-2.5 см);
- 2) пораженные лимфоузлы CTV2 (отступ от GTV2 0.8-1.0 см);
- 3) регионарные лимфоузлы

Для создания PTV (Planning Target Volume) добавляется 0.8-1.0 см во всех направлениях от объема CTV.

Для первичной опухоли создается дополнительный объем PTV1 (отступ от CTV1 0.8-1.0 см во всех направлениях).

Для пораженных лимфоузлов создается дополнительный объем PTV2 (отступ от CTV2 0.8-1.0 см во всех направлениях).

3D конформная лучевая терапия с применением ее вариантов: IMRT, VMAT (Rapid Arc), SIB проводится 5 раз в неделю РОД 1.8 - 2.0 Гр.

Для опухолей в стадии T1-T2:

Для объема PTV суммарная очаговая доза (СОД) составляет 44 Гр.

Для объема PTV1/PTV2 СОД 48-54 Гр.

Лечение проводится энергией фотонного излучения 6-18 МэВ.

Перерыв в лечении не планируется.

Для опухолей в стадии T3-T4:

Для объема PTV СОД составляет 44 Гр.

Для объема PTV1 СОД 56-58 Гр.

Для объема PTV2 СОД 52-56 Гр.

Лечение проводится энергией фотонного излучения 6-18 МэВ.

Перерыв в лечении не планируется.

Ограничения на критические структуры в соответствии с рекомендациями QUANTEC.

Применение методики симультанного интегрированного буста (SIB) на первичную опухоль и пораженные лимфатические узлы.

Одновременно с лучевой терапией проводится химиотерапия:

Пациенты будут получать митомицин С 10 мг/м² в/в день 1, капецитабин по 625 мг/м² 2 раза в день внутрь в дни облучения.

12.4 Ожидаемая продолжительность участия пациентов в клинической апробации, описание последовательности и продолжительности всех периодов клинической апробации, включая период последующего наблюдения, если таковой предусмотрен
Наблюдение за пациентом будет осуществляться в течение всего курса лечения.

Планируемое количество пациентов: 20 пациентов – 2016 год, 40 пациентов – 2017 год, 40 пациентов – 2018 год.

После завершения химиолучевой терапии все пациенты, вне зависимости от достигнутого эффекта лечения, выписываются с контрольным осмотром через 3 месяца.

При достижении полного ответа продолжается наблюдение.

При наличии остаточной опухоли показано выполнение биопсии образования.

При морфологической верификации продолженного роста опухоли показано выполнение операции в объёме брюшно-промежностной экстирпации прямой кишки.

При отрицательном результате гистологического исследования, на усмотрение исследователя, проводится хирургическое лечение или повторный осмотр, биопсия через 2 месяца.

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

Индивидуальной регистрационной картой клинической апробации будет история болезни и амбулаторная карта пациента.

Обследование перед началом лечения

1. МРТ малого таза 1,5 Т, включая режим DWI
2. УЗИ или КТ органов брюшной полости с внутривенным контрастированием
3. Рентгенография или КТ органов грудной клетки
4. Пальцевое ректальное исследование
5. Определение уровня SCC в сыворотке крови
6. Колоноскопия+биопсия
7. ЭГДС
8. ЭКГ
9. Общий анализ крови
10. Биохимический анализ крови
11. Общий анализ мочи
12. Коагулограмма

Контроль после лечения

1. Маркёр SCC, МРТ малого таза, УЗИ органов брюшной полости, малого таза и паховых лимфатических узлов – каждые 3 месяца в течение первого года после лечения, каждые 6 месяцев до 3 лет после лечения, далее – ежегодно до 5 лет после лечения
2. Рентгенография органов грудной клетки - ежегодно до 5 лет после лечения
3. Опросник качества жизни в сроки 6 месяцев, 1 год, 2 года, 3 года после лечения.

V. Отбор и исключение пациентов, участвующих в клинической апробации:

Критерии включения

1. Письменно оформленное Информированное согласие на участие в исследовании
2. Возраст от 18 до 75 лет
3. Пациенты с гистологически верифицированным диагнозом плоскоклеточного рака анального канала I-IIIВ (стадий (на основании данных МРТ малого таза) по классификации UICC TNM 7-ая редакция
4. Наличие блока гистологического материала для последующих молекулярных исследований
5. Функциональный статус пациента по шкале ECOG 0–2
6. Отрицательный результат анализа на ВИЧ
7. уровень гемоглобина 90 г/л и выше, количество лейкоцитов $3,0 \times 10^9/\text{л}$ и выше, количество тромбоцитов $100 \times 10^9/\text{л}$ и выше, креатинин менее 150 мкмоль/л, общий билирубин менее 30 мкмоль/л

Критерии исключения

1. Невозможность получения информированного согласия
2. Наличие клинических или радиологических признаков отдалённых метастазов
3. Синхронные или метасинхронные ЗНО
4. Ранее проведённое лечение по поводу рака анального канала
5. Клинически значимые заболевания сердечно-сосудистой системы:
 - Инфаркт миокарда в течение 6 месяцев до скрининга
 - Нестабильная стенокардия в течение 3 месяцев до скрининга
 - Тяжелая недостаточность кровообращения (нк III)
 - Клинически значимые нарушения сердечного ритма

- Гипотензия (систолическое артериальное давление < 86 мм рт. ст.) или брадикардия с ЧСС < 50 уд. в мин.
- Неконтролируемая артериальная гипертензия (систолическое артериальное давление > 160 мм рт.

ст. или диастолическое артериальное давление > 100 мм рт. ст.)

6. Клинически значимые заболевания ЦНС в анамнезе на момент скрининга
7. Предшествующая полинейропатия 2 степени и выше
8. Текущая инфекция или другое тяжелое или системное заболевание, повышающее риск осложнений терапии
9. Беременность, лактация
10. Индивидуальная непереносимость компонентов лечения
11. Установленная недостаточность дигидропиридиндегидрогеназы
12. Участие в других клинических исследованиях
13. Не указанные в Протоколе любые клинически значимые отклонения в состоянии пациента и/или результатов лабораторных тестов, выявленные во время скрининга, и/или любая причина, которая, по мнению Исследователя, может препятствовать участию пациента в исследовании
14. Невозможность понимать или следовать инструкциям исследования
15. Невозможность выполнения МРТ малого таза

VI. Медицинская помощь в рамках клинической апробации:

16. Вид, профиль и условия оказания медицинской помощи.

Вид медицинской помощи: в рамках клинической апробации

Форма медицинской помощи: плановая медицинская помощь

Условия оказания медицинской помощи: стационар, амбулаторно, дневной стационар. Профиль «онкология».

17. Перечень медицинских услуг (медицинских вмешательств).

Осуществление амбулаторной, плановой стационарной медицинской помощи или в дневном стационаре по: онкологии, лучевой терапии. Перечень прилагается.

Код услуги	Наименование услуги	Усреднённая кратность применения
B01.038.003	Осмотр (консультация)	1

	врачом- радиотерапевтом первичный	
V01.027.001	Прием (осмотр, консультация) врача- онколога первичный	1
V03.016.002	Общий (клинический) анализ крови	1
V03.016.004	Анализ крови биохимический общетерапевтический	1
V03.016.006	Анализ мочи общий	1
V03.005.006	Коагулограмма	1
A14.30.014	Оценка интенсивности боли	15
A14.19.002	Постановка очистительной клизмы	6
A01.30.009	Сбор анамнеза и жалоб терапевтический	1
A08.19.001	Морфологическое исследование препарата тканей анального канала	1
A08.06.005	Цитологическое исследование биоптатов лимфоузлов	1
A03.18.001.001	Колоноскопия	1
A04.06.002	Ультразвуковое исследование лимфатических узлов (одна анатомическая	1

12. Описание дизайна клинической апробации.

12.1. Указание основных и дополнительных исследуемых параметров, которые будут оцениваться в ходе клинической апробации.

Планируется включение пациентов (набор в течение 2016-2018 гг.) с первичным локализованным и местнораспространенным плоскоклеточным раком анального канала, которым будет проводиться консервативное химио-лучевое лечение.

Техника проведения: В исследование будут включаться пациенты с морфологически доказанным плоскоклеточным раком анального канала на основании данных МРТ малого таза. При этом стадирование заболевания будет осуществляться в соответствии с седьмым изданием TNM.

Основными параметрами: оценки являются частота полных клинических ответов через 6 месяцев и частота побочных реакций 3-4 степени.

Дополнительные параметры: частота рецидивов и метастазов, общая и безрецидивная выживаемость, выживаемость без колостомы, частота завершения лечения в соответствии с планом.

12.2 Описание дизайна клинической апробации с графической системой (этапы и процедуры, а также сроки и условия их проведения)

Амбулаторный этап (1). Обследование.

Объективный осмотр, УЗИ или КТ брюшной полости, КТ или рентгенография органов грудной клетки, МРТ малого таза, ректоскопия, биопсия, гистологическое исследование биопсийного материала, общий и биохимический анализ крови, ЭКГ, анализы крови на RW, HbS, HCV, ВИЧ.

Амбулаторный этап (2). Проверка соответствия критериям включения. Информированное согласие на лечение.

Дообследование: анализ крови на маркер SCC, анализ на носительство ВПЧ онкогенного типа (соскоб со слизистой анального канала), оценка качества жизни (опросник QLQ-C30).

Амбулаторный этап (3). Рандомизация.

Амбулаторный этап (4). Топометрическая подготовка к проведению лучевой терапии. Дозиметрическое планирование лучевой терапии, расчёт плана облучения.

Лечение. Определение группы крови и резус-фактора. Гемокоагулограмма. Проведение лучевой терапии и химиотерапии в соответствии с протоколом. Еженедельный контроль общего, биохимического анализа крови, общего анализа мочи. Ежедневная оценка осложнений лечения, их коррекция и лечение по показаниям.

	зона)	
A11.06.001.001	Пункция лимфатического узла под контролем ультразвукового исследования	1
A04.16.001	Ультразвуковое исследование брюшной полости (комплексное)	1
A04.06.002	Регистрация электрокардиограммы	1
A03.18.001.001	Компьютерная томография органов грудной полости	1
A04.06.002	Рентгенография легких	1
A04.16.001	Компьютерная томография органов брюшной полости и забрюшинного пространства с внутривенным болюсным контрастированием	1
A04.10.002	Эхокардиография	1
A05.30.004	Магнитно- резонансная томография органов малого таза	1
A26.06.048	Определение антител классов M, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита	1

	человека ВИЧ-1 (Human immunodeficiency virus HIV 1) в крови	
A26.06.049	Определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-2 (Human immunodeficiency virus HIV 2) в крови	1
A12.05.005	Определение основных групп крови (А,В,0)	1
A26.06.082	Определение антител к бледной трепонеме (Treponema pallidum) в крови	1
A26.06.036	Определение антигена (HbsAg) вируса гепатита В (Hepatitis B virus) в крови	1
A26.06.041	Определение антител к вирусу гепатиту С (Hepatitis C virus) в крови	1
B01.038.005	Ежедневный осмотр врачом-радиотерапевтом с наблюдением и уходом среднего и младшего медицинского	35

	персонала в отделении стационара	
B01.027.002	Прием (осмотр, консультация) врача- онколога повторный	35
B03.016.004	Анализ крови биохимический общетерапевтический	6
B03.016.006	Анализ мочи общий	3
B03.016.002	Анализ крови клинический	12
A06.30.009	Топометрия компьютерно- томографическая	1
A07.30.021	Дозиметрическое планирование лучевой терапии	1
A07.30.021	Дозиметрический и радиометрический контроль лучевой терапии	1
D14.03	Организация радиационной безопасности сотрудников	20
D14.04	Организация радиационной безопасности пациентов	20
D14.04.01.01	Дозиметрическое планирование лучевой терапии	1
D14.04.01.12	Планирование лучевой терапии в	1

	плоскости	
D14.04.01.13	Планирование лучевой терапии в объеме	1
D14.04.01.14	Выполнение КТ-среза на заданном уровне	1
D14.04.01.15	Расчет плана облучения в плоскости	1
D14.04.01.17	Расчет плана облучения в объеме	1
D14.04.01.18	Симуляция методики облучения	1
D14.04.01.19	Верификация полей облучения	1
D14.04.01.21	Укладка пациента на КТ или КТ- симуляторе в фиксирующем устройстве, обозначение на поверхности тела пациента ориентиров для центрации пучка ионизирующего излучения	1
D14.04.01.24	Оконтуривание первичной опухоли и критических органов (одна анатомическая зона)	1
D14.04.01.25	Введение параметров облучения в управляющую	1

	систему ARIA	
D14.05	Организация внешней радиационной безопасности	20
A07.19.001.005	Дистанционная лучевая терапия опухолей прямой кишки на линейном ускорителе с модуляцией интенсивности пучка излучения	1
A11.12.003	Внутривенное введение лекарственных препаратов	6

18. Лекарственные препараты для медицинского применения, дозировка, частота приёма, способ введения, а также продолжительность приёма, включая периоды последующего наблюдения; наименования специализированных продуктов лечебного питания, частота приёма, объём используемых продуктов лечебного питания; медицинских изделий, в том числе имплантируемых в организм человека. Перечень прилагается.

Код препарата	МНН	Усредненная частота представления	Единицы измерения
A04AA	Ондансетрон	0,4	мг
B05CB	Натрия хлорид	0,9	мл
B05CX	Декстроза	0,9	мл
H01CB	Октреотид	0,3	мг
H01CB	Ланреотид	0,3	мг

L01BC	Капецитабин	0,7	мг
L01DC	Митомицин	0,6	мг
A07DA	Лоперамид	0,6	Мг
V08AB	Йогексол	0,1	мг
V08AB	Йопромид	0,1	мг
V08AB	Йопромид	0,1	мг
V08CA	Гадодиамид	0,1	ммоль
V08CA	Гадопентетовая кислота	0,1	ммоль
H02AB	Дексаметазон	0,950	мг
L01CD	Паклитаксел	0,500	мг

VII. Оценка эффективности

19. Перечень параметров эффективности.

Основной целью апробации является оценка эффективности химиолучевой терапии больных плоскоклеточным раком анального канала с использованием усовершенствованных технологий конформной 3D лучевой терапии - лучевой терапии с модуляцией интенсивности (IMRT) и лучевой терапии с модуляцией интенсивности динамическими арками (VMAT), с одновременной локальной эскалацией дозы облучения (SIB) - показатели 3-летней безрецидивной выживаемости в сравнении с контрольной группой. Вторичными целями являются оценка побочных эффектов лечения (по шкалам RTOG/EORTC и NCI-CTC v.4.0 (острые и поздние осложнения)), частоты полных клинических эффектов, частоты рецидивов и метастазов, общей выживаемости, выживаемости без колостомы, частоты завершения лечения в соответствии с планом, оценка качества жизни пациентов до и после лечения.

20. Перечень критериев дополнительной ценности.

Исследование качества жизни пациентов после лечения, оценка частоты инвалидизации пациентов.

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

После завершения химиолучевой терапии все пациенты, вне зависимости от достигнутого эффекта лечения, выписываются с контрольным осмотром через 3 месяца.

При достижении полной регрессии опухолевых проявлений продолжается наблюдение.

При наличии остаточной опухоли показано выполнение биопсии образования.

При морфологической верификации продолженного роста опухоли показано выполнение операции в объеме брюшно-промежностной экстирпации прямой кишки.

При отрицательном результате гистологического исследования, на усмотрение исследователя, проводится хирургическое лечение или повторный осмотр, биопсия через 2 месяца.

В дальнейшем контроль эффективности лечения проводится по следующей схеме:

1. Маркёр SCC, MPT малого таза, УЗИ органов брюшной полости, малого таза и паховых лимфатических узлов – каждые 3 месяца в течение первого года после окончания лечения, каждые 6 месяцев на протяжении второго и третьего года после окончания лечения, далее – ежегодно до 5 лет после лечения
2. Рентгенография органов грудной клетки - ежегодно до 5 лет после лечения
3. Заполнение опросника качества жизни в сроки 6 месяцев, 1 год, 2 года, 3 года после лечения.

VIII. Статистика

22. Описание статистических методов, которые планируется использовать на промежуточных этапах анализа клинической апробации и при её окончании.

Уровень значимости применяемых статистических методов.

Планируемая продолжительность набора в исследуемые группы 3 года. Запланирован внутренний анализ после достижения 3-летнего периода наблюдения у половины больных. Общая выживаемость считается со дня первой госпитализации до даты последнего наблюдения или смерти. Безрецидивная выживаемость считается со дня первой госпитализации до даты последнего наблюдения, даты прогрессирования или смерти. Выбывшие из-под наблюдения пациенты оцениваются по дате их последнего визита. Время до прогрессирования определяется от даты начала лечения до даты прогрессирования/смерти больного либо даты последнего контакта с больным. Выживаемость анализируется в соответствии с методом Каплана-Мейера и сравнивается по лог-ранг тесту. Для сравнения качественных признаков используется χ^2 -тест с

поправкой Йетса на непрерывность при таблицах сопряжения 2x2 или точный критерий Фишера при малых выборках. Для сравнения различных критериев с нормальным распределением используется тест Стьюдента, в других случаях – критерий Манна-Уитни. Во всех случаях применяется 95% доверительный интервал и двусторонний P.

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

В рамках клинической апробации планируется проведение курса химио-лучевой терапии на основе усовершенствованных технологий конформной 3D лучевой терапии (IMRT, VMAT, SIB) в комбинации с химиотерапией препаратами Митомидин С 10 мг/м² в/в день 1, капецитабин по 625 мг/м² 2 раза в день внутрь в дни облучения у 100 больных плоскоклеточным раком анального канала.

1. Предварительный расчет.

IX. Объём финансовых затрат.

24. Описание применяемого метода расчёта объёма финансовых затрат. Финансовые затраты на оказание медицинской помощи одному пациенту по настоящему протоколу клинической апробации определяются исходя из затрат, непосредственно связанных с оказанием медицинской помощи одному пациенту при выполнении государственного задания, и затрат на общехозяйственные нужды, которые невозможно отнести напрямую к затратам, непосредственно связанным с оказанием медицинской помощи одному пациенту по протоколу клинической апробации, и к затратам на содержание имущества.

В составе финансовых затрат, непосредственно связанных с оказанием медицинской помощи по протоколу клинической апробации одному пациенту, учитываются следующие группы финансовых затрат:

- затраты на оплату труда и начисления на выплаты по оплате труда основного и вспомогательного персонала, принимающего непосредственное участие в оказании медицинской помощи одному пациенту по протоколу клинической апробации;

- затраты на приобретение материальных запасов, потребляемых в процессе оказания медицинской помощи одному пациенту по протоколу клинической апробации.

В составе финансовых затрат на общехозяйственные нужды выделяются следующие группы затрат:

- затраты на коммунальные услуги;
- затраты на содержание объектов недвижимого имущества, закрепленного за Центром на праве оперативного управления или приобретенного Центром за счет средств, выделенных ему из федерального бюджета, а также недвижимого имущества, находящегося у Центра на основании договора аренды или безвозмездного пользования, эксплуатируемого в процессе оказания медицинской помощи одному пациенту по настоящему протоколу клинической апробации;
- затраты на содержание объектов особо ценного движимого имущества, закрепленного за Центром или приобретенного им за счет средств федерального бюджета;
- затраты на приобретение услуг связи;
- затраты на оплату труда и начисления на выплаты по оплате труда работников, которые не принимают непосредственного участия в оказании медицинской помощи по протоколу клинической апробации одному пациенту (административно-управленческого, административно-хозяйственного, вспомогательного и иного персонала, не принимающего непосредственное участие в оказании государственной услуги).

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

- Нормативный – используется для расчета норматива затрат на оплату труда и начислений на выплаты по оплате труда основного и

вспомогательного персонала, принимающего непосредственное участие в оказании медицинской помощи по протоколу клинической апробации, а также для расчета норматива затрат на приобретение материальных запасов. При применении этого метода затраты на оказание единицы услуги определяются путем умножения стоимости единицы группы затрат (рабочего времени персонала, расходных материалов) на количество единиц группы затрат, необходимых для оказания единицы услуги.

- Структурный – используется для расчета нормативов затрат на общехозяйственные нужды. При применении структурного метода нормативные затраты определяются пропорционально выбранному основанию. В данном случае, затраты распределяются пропорционально затратам на оплату труда и начислениям на выплаты по оплате труда персонала, непосредственно принимающего участие в оказании медицинской помощи по протоколу клинической апробации.

25.Предварительный расчёт объёма финансовых затрат на оказание медицинской помощи в рамках клинической апробации 1 пациенту.

Расчет финансовых затрат на оказание медицинской помощи 1 (одному) пациенту по каждому протоколу клинической апробации методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации

Наименование затрат	Сумма (руб.)
1. Затраты на оплату труда с начислениями на выплаты по оплате труда работников, непосредственно связанных с оказанием медицинской помощи по каждому протоколу клинической апробации	388 491,58
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	485 930,73
3. Иные затраты, непосредственно связанные с реализацией протокола клинической апробации	0
4. Затраты на общехозяйственные нужды (коммунальные услуги, расходы на содержание имущества, связь, транспорт, оплата труда с начислениями на выплаты по оплате труда работников, которые не принимают непосредственного участия в реализации протокола клинической апробации)	174 884,46
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	104 930,68
Итого:	1 049 306,77

Количество койко-дней -25

Продолжительность 25 койко/дней с участием 1 врача, 2 научных сотрудников и заведующего отделением, 2 медицинских сестер, 1 санитарки

Таблица 2. Предварительный расчёт объема финансовых затрат на оказание медицинской помощи в рамках клинической апробации на период 2016, 2017, 2018гг.

Количество пациентов	Сумма (руб)
2016 год (20 пациентов)	20 986 135,40
2017 год (40 пациентов)	41 972 270,80
2018 год (40 пациентов)	41 972 270,80
Всего:100 пациентов	104 930 677,00

Расчет финансовых затрат на оказание медицинской помощи 1 (одному) пациенту по каждому протоколу клинической апробации методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации

Наименование затрат	Сумма (руб.)
1. Затраты на оплату труда с начислениями на выплаты по оплате труда работников, непосредственно связанных с оказанием медицинской помощи по каждому протоколу клинической апробации	388 491,58
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	485 930,73
3. Иные затраты, непосредственно связанные с реализацией протокола клинической апробации	0
4. Затраты на общехозяйственные нужды (коммунальные услуги, расходы на содержание имущества, связь, транспорт, оплата труда с начислениями на выплаты по оплате труда работников, которые не принимают непосредственного участия в реализации протокола клинической апробации)	174 884,46
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	104 930,68
Итого:	1 049 306,77

Количество койко-дней -25

Продолжительность 25 койко/дней с участием 1 врача, 2 научных сотрудников и заведующего отделением, 2 медицинских сестер, 1 санитарки

Таблица 2. Предварительный расчёт объема финансовых затрат на оказание медицинской помощи в рамках клинической апробации на период 2016, 2017, 2018гг.

Количество пациентов	Сумма (руб)
2016 год (20 пациентов)	20 986 135,40
2017 год (40 пациентов)	41 972 270,80
2018 год (40 пациентов)	41 972 270,80
Всего:100 пациентов	104 930 677,00

Директор ФГБУ «РОНЦ им.Н.Н.Блохина» Минздрава РФ
Академик РАН



(Handwritten signature)


М.И.Давыдов

2016 г.

СОГЛАСИЕ НА ОПУБЛИКОВАНИЕ ПРОТОКОЛА
КЛИНИЧЕСКОЙ АПРОБАЦИИ

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации подтверждает свое согласие на публикацию протокола клинической апробации метода «Метод комплексного лечения больных плоскоклеточным раком анального канала I-IIIВ стадии на основе усовершенствованных технологий конформной лучевой терапии: IMRT, VMAT, с одновременной локальной эскалацией дозы облучения (SIB)» на официальном сайте Министерства здравоохранения Российской Федерации в информационной телекоммуникационной сети Интернет.

Директор ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, академик РАН, проф., д.м.н. Давыдов М.И.



(подпись)

2016г.