

2018-3-2

**Заявление
о рассмотрении протокола клинической апробации**

1.	Наименование федеральной медицинской организации, научной или образовательной организации, осуществляющей деятельность в сфере охраны здоровья, являющейся разработчиком протокола клинической апробации	Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации
2.	Адрес места нахождения организации	249036, Калужская область, г. Обнинск, ул. Королева, д.4
3.	Контактные телефоны и адреса электронной почты	тел. +7(495)945-80-20, факс +7(495)945-80-20, E-mail: mail@nmirc.ru
4.	Название предлагаемого для клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации	Метод фокальной перманентной интерстициальной лучевой терапии источниками йод-125 для лечения рака предстательной железы.
5.	Число пациентов, необходимое для проведения клинической апробации	15

Приложение:

1. Протокол клинической апробации на 18 л.
2. Индивидуальная регистрационная карта наблюдения пациента в рамках клинической апробации на 13 л.
3. Согласие на опубликование протокола клинической апробации на официальном сайте Министерства в сети «Интернет» на 1 л.

Руководитель организации

Генеральный директор
ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России
А.Д. Каприн
(должность, ф.и.о., подпись)



"18" декабря 2017 г.

2018-3-2

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

Идентификационный № _____

Дата _____

I. Паспортная часть

1. Название предлагаемого к проведению клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации.

Метод фокальной перманентной интерстициальной лучевой терапии источниками йод-125 для лечения рака предстательной железы.

2. Наименование и адрес федеральной медицинской организации, разработавшей протокол клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации.

Научно-исследовательский институт урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ "НМИЦ радиологии" Минздрава России).

3-я Парковая ул. 51 стр. 4, Москва, Россия, 105425 тел. 8(499)367-75-87; факс 8(499)165-09-11; E-mail: sekr.urology@gmail.com

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

Каприн Андрей Дмитриевич - Генеральный директор ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России;

Костин Андрей Александрович - первый заместитель генерального директора ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России;

Аполихин Олег Иванович - директор НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России;

Алексеева Галина Сергеевна - заместитель генерального директора по лечебной работе ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России;

Алексеев Борис Яковлевич - заместитель генерального директора по научной работе ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России;

Сивков Андрей Владимирович - заместитель директора НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава

России.

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

4. Аннотация метода.

Рак предстательной железы (РПЖ) – грозное заболевание и серьезная медицинская проблема, каждый год в мире диагностируется до 400 000 новых случаев заболевания. С широким внедрением в практику ПСА-скрининга (простатспецифический антиген), в течение последних лет в большинстве случаев заболевание выявляется на ранних стадиях. Показатели излечиваемости также улучшаются, 5-летняя выживаемость выросла с 67% в 1976 г. до 93% - в 1994 г.

Наряду с традиционными и хорошо зарекомендовавшими себя хирургическими и лучевыми методами все большее распространение получают малоинвазивные методики – перманентная интерстициальная лучевая терапия (далее – брахитерапия), HIFU-терапия, радиочастотная и криоабляция. Все они разрабатывались с целью минимизировать объем хирургического вмешательства с сохранением органа, но без потери онкологической эффективности. Многие из них могут выполняться в амбулаторных условиях, с минимально выраженными побочными эффектами, и практически не влияют на физическую и социальную активность пациента. Малоинвазивные методы применимы у соматически отягощенных пациентов, когда проведение оперативного вмешательства представляет большой риск.

Брахитерапия или интерстициальная лучевая терапия широко применяется в клинической практике лечения РПЖ. Опубликованы результаты 10- и 12-летнего наблюдения за больными РПЖ, перенесшими брахитерапию. Метод по эффективности сопоставим с радикальной простатэктомией: специфическая выживаемость через 10 лет составила 98%. Новым этапом развития метода является выполнение фокальной брахитерапии, что связано с прогрессом диагностики РПЖ и появлением большого числа пациентов с локализованными формами заболевания умеренного риска.

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

В связи с общемировым трендом к минимизации травматичности лечения и максимальному сохранению качества жизни, всё большую актуальность приобретают т.н. фокальные методы лечения. Классическая брахитерапия эффективна, однако несет в себе риски осложнений и обладает рядом побочных эффектов. Среди них стоит отметить широко

распространенную дизурию в раннем и отсроченном послеоперационном периоде, риск образования стриктуры уретры, лучевые уретриты и проктиты. Репаративные процессы на фоне облучения протекают длительно, а купирование нежелательных явлений требуют длительного и дорогостоящего лечения. В случае четкой топографической верификации опухоли в объеме предстательной железы, ряду больных допустимо выполнение брахитерапии в фокальном режиме, что позволяет:

- снизить лучевую нагрузку на прямую кишку, мочеиспускательный канал без потери онкологической эффективности;
- снизить частоту нежелательных явлений и осложнений;
- минимизировать срок госпитализации;
- снизить общие затраты на лечение, в том числе за счет сокращения числа имплантируемых радиоактивных источников.

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

Общепринятыми и наиболее распространенными методами лечения РПЖ на сегодняшний день являются радикальная простатэктомия и лучевая терапия. Зачастую, РПЖ выявляется на ранней стадии и не требует столь агрессивного лечения – достаточно провести фокальное лечение. Основное отличие фокальной от традиционной брахитерапии – усиление облучения в конкретной зоне опухолевого поражения, в то время как лучевая нагрузка на непораженные участки снижена.

Основные преимущества:

- эффективная терапия локуса РПЖ с сохранением нормальной ткани предстательной железы и её функции;
- побочные эффекты, в том числе влияние на мочеиспускание и половую функцию, часто носят временный характер и менее выражены, чем те, которые связаны с более агрессивным лечением;
- минимальное повреждение железы и перипростатических тканей не исключает выполнения радикальной простатэктомии, лучевой терапии или дополнительной фокальной терапии другой части железы при возникновении рецидива или продолженного роста опухоли;
- возможно выполнение в амбулаторных условиях или с госпитализацией на 1-2 дня.

7. Краткое описание и частота известных и потенциальных рисков применения

метода для пациентов, если таковые имеются, и прогнозируемых осложнений

- Кровопотеря, требующая переливания компонентов крови <0,1%;
- дизурия - 20%;
- аллергические реакции на препараты <1%;
- катетер-ассоциированная инфекция <1%;
- острая задержка мочеиспускания <1%;
- лучевой уретрит <2%;
- лучевой проктит <1%;
- снижение половой функции 10%.

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).

Название	Журнал	Импакт фактор
Dosimetry Modeling for Focal Low-Dose-Rate Prostate Brachytherapy. Al-Qaisieh B, Mason J, Bownes P, Henry A, Dickinson L, Ahmed HU, Emberton M, Langley S.	Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2015 Jul 15;92(4):787-93	4.258
Establishing implantation uncertainties for focal brachytherapy with I-125 seeds for the treatment of localized prostate cancer. Polders DL, Steggerda M, van Herk M, Nichol K, Witteveen T, Moonen L, Nijkamp J, van der Heide UA.	Acta Oncol. 2015 Jun;54(6):839-46	2.997
Focal salvage iodine-125 brachytherapy for prostate cancer recurrences after primary radiotherapy: a retrospective study regarding toxicity, biochemical outcome and quality of life. Peters M, Maenhout M, van der Voort van Zyp JR, Moerland MA, Moman MR, Steuten LM, van Deursen MJ, van Vulpen M.	Radiother Oncol. 2014 Jul;112(1):77-82.	4.363
Focal low-dose rate brachytherapy for the treatment of prostate cancer. Tong WY, Cohen G, Yamada Y.	Cancer Manag Res. 2013 Sep 13;5:315-25.	-
Validation of a radiobiological model for low-dose-rate prostate boost focal therapy treatment planning. Haworth A, Williams S, Reynolds H, Waterhouse D, Duchesne GM, Bucci J, Joseph D, Bydder S, Ebert M.	Brachytherapy 2013 Nov-Dec	2.758
А.В. Зырянов, В.Н. Ощепков, П.В. Свиридов и соавт. Рекомендации по лечению рака предстательной железы с помощью низкодозной перманентной внутритканевой лучевой терапии (брахитерапии). Экспертное совеща-	Экспериментальная и клиническая урология №2, 2015	0,416

9. Иные сведения, связанные с разработкой метода

Медицинская помощь в рамках клинической апробации будет проводиться в соответствии с протоколом клинической апробации, GCP, приказом Минздрава России от 15 ноября 2012 г. N 915н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи населению по профилю "онкология"» и другими нормативными актами.

III. Цели и задачи клинической апробации

10. Детальное описание целей и задач клинической апробации

Цель апробации:

Улучшение результатов лечения больных раком предстательной железы методом фокальной перманентной интерстициальной лучевой терапии источниками йод-125.

Задачи апробации:

1. Оценить эффективность и безопасность фокальной брахитерапии РПЖ.
2. Внедрить метод фокальной перманентной интерстициальной лучевой терапии при лечении больных РПЖ.

IV. Дизайн клинической апробации

11. Научная обоснованность и достоверность полученных на стадии доклинических и клинических исследований данных, включая доказательства его безопасности.

В настоящее время тема фокальной брахитерапии РПЖ активно обсуждается в специальной литературе. Апробация метода ведется достаточно давно. В исследовании Коссэ с соавторами представлен опыт фокальной брахитерапии, выполняемой с 2010г. Объем ткани железы, получивший терапевтическую дозу, составил в среднем, 34%, тогда как таргетный очаг в железе получил высокую дозу облучения: D90 – 183,2Грей и V100 99,3%. Это значительно превышает дозу, которую получает железа в режиме тотального облучения. Качество мочеиспускания восстановилось до предоперационного уровня через бмесяцев, а эректильная функция - значительно быстрее.

НИИ урологии имеет опыт лечения больных локализованным РПЖ методом фокальной брахитерапии. Основываясь на результатах собственных исследований и данных литературы, выбраны наиболее оптимальная с позиции эффективности схема проведения фокальной брахитерапии.

12. Дизайн клинической апробации.

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

Основные: параметры постимплантационного дозиметрического анализа (D90, V100), динамика ПСА, частота осложнений.

Дополнительные: выраженность симптомов нарушения функции мочевого пузыря (СНМП), объективные параметры мочеиспускания; состояние эректильной функции.

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

Графическая схема клинической апробации



Методы исследования, применяемые в рамках клинической апробации

На этапе включения в протокол апробации все пациенты проходят промежуточную мультифокальную картирующую биопсию предстательной железы или промежуточную трансперинеальную МРТ-ТРУЗИ фьюжн (fusion) биопсию предстательной железы или биопсию предстательной железы под контролем гистосканирования для прецизионного определения локализации опухоли в объеме предстательной железы.

Методы исследования:

1. Анамнез;
2. клинический осмотр;
3. шкалы IPSS, Qol; IIEF-5;
4. трансректальное ультразвуковое исследование (ТРУЗИ) предстательной железы;
5. урофлоуметрия;
6. уровень ПСА;
7. магнитнорезонансная томография (МРТ) предстательной железы с контрастированием;
8. компьютерная томография (КТ) забрюшинного пространства и таза;
9. остеосцинтиграфия;
10. постимплантационный дозиметрический анализ на основании данных КТ.

График визитов:

Амбулаторный этап

Для участия в клинической апробации каждый пациент должен быть проинформирован о ее характере, целях и возможных последствиях. При наличии письменного согласия пациента проводится первичное обследование, включающее следующие методы:

1. Анамнез;
2. Клинический осмотр, включая пальцевое ректальное обследование;
3. Оценка симптомов заболевания в баллах по шкалам IPSS, Qol; IIEF-5.
4. Определение уровня общего ПСА;
5. Выполнение и оценка общих анализов мочи и крови, биохимического анализа крови, ЭКГ, рентгенографии (КТ) легких, коагулограммы и других предоперационных анализов, необходимых для госпитализации;
6. ТРУЗИ простаты;
7. Урофлоуметрия;
8. МРТ малого таза;
9. Оценка результатов картирующей мультифокальной биопсии предстательной железы
10. Остеосцинтиграфия.

Если пациент удовлетворяет всем критериям включения и не попадает ни под один пункт критериев исключения, то он включается в протокол апробации.

Стационарный этап:

1. Выполнение оперативного вмешательства – фокальной брахитерапии РПЖ под общим наркозом или спинномозговой анестезией в соответствии с технологией.
2. Оценка ближайших послеоперационных результатов и осложнений;
3. Антибактериальная, противовоспалительная, гемостатическая терапия после операции;
4. КТ органов таза с проведением послеоперационного дозиметрического анализа.

Сопутствующее лечение до и после брахитерапии:

- Наблюдение и лечение в поликлинике НИИ Урологии;
- Подготовка к проведению брахитерапии:

Предоперационная подготовка стандартна и включает в себя: опрос жалоб больного с целью выяснения анамнеза, аллергических реакций (в т.ч. на холод) и стандартный список обследований для госпитализации в НИИ урологии. Вечером накануне манипуляции и утром в день манипуляции показано выполнение очистительной клизмы. Перед брахитерапией пациентам проводится бритье промежности. Профилактическая антибактериальная терапия проводится пероральными фторхинолонами в течение 10 суток после брахитерапии (первый прием — за 2 ч до процедуры).

Неспецифическая антибактериальная, противовоспалительная, гемостатическая терапия после манипуляции.

Первые сутки после оперативного вмешательства до выписки больного из стационара

- Режим: палатный;
- Стол: №15 по Певзнеру;
- Клинический осмотр, удаление уретрального дренажа;
- Антибактериальная, противовоспалительная, гемостатическая терапия;
- КТ органов малого таза;
- Постимплантационный дозиметрический анализ на основании данных КТ

Амбулаторный этап наблюдения:

14-е сутки после оперативного вмешательства

Обследование включает:

1. клинический осмотр;
2. заполнение шкал IPSS, QoL, IIEF-5;

3. ТРУЗИ предстательной железы;
4. урофлоуметрию;
5. определение уровня общего ПСА;

3-й месяц после операции

Обследование включает:

1. клинический осмотр;
2. заполнение шкал IPSS, QoL, IIEF-5;
3. ТРУЗИ предстательной железы;
4. урофлоуметрию;
5. определение уровня общего ПСА;

6-й месяц

Обследование включает:

1. клинический осмотр;
2. заполнение шкал IPSS, QoL, IIEF-5;
3. ТРУЗИ предстательной железы;
4. урофлоуметрию;
5. определение уровня общего ПСА;
6. МРТ малого таза.

12.3. Описание метода, инструкции по его проведению.

Методика проведения фокальной брахитерапии предстательной железы.

Имплантация выполняется под эпидуральной или общей анестезией. После выполнения обезболивания пациента укладывают в положение на спине. Мочевой пузырь катетерируют катетером типа Фолей 16-18 Ch. Баллон катетера раздувают физиологическим раствором до объема 10-20 см³. В полость мочевого пузыря вводится рентгенконтрастный раствор для выполнения цистографии. Органы мошонки фиксируются широким пластырем таким образом, чтобы исключить риск их повреждения во время операции. Промежность обрабатывается дезинфицирующим раствором. Операционное поле обкладывается стерильным бельем. Ассистент вводит ультразвуковой датчик в прямую кишку и фиксирует его на пошаговом устройстве. На нем же устанавливается координатный шаблон. Перемещением ультразвукового датчика вперед и назад добиваются совпадения исходного и те-

кущего изображения «0». Проверяют соответствие всех срезов. При необходимости выполняется коррекция при помощи раздувания баллона в прямой кишке и/или изменением угла наклона датчика. Производятся повторные сканирования предстательной железы от основания до верхушки до получения полной идентичности исходных и полученных УЗ картинок. Далее в соответствии с дозиметрическим планом и учетом расположения опухоли производится имплантация радиоактивных источников. При имплантации зерен в самые латеральные верхние координаты иногда возникают проблемы, связанные с тем, что эти части железы закрыты лонной дугой и игла упирается в кость. В таких случаях эти иглы внедряются в последнюю очередь. Для того, чтобы обойти препятствие, изменяют угол наклона датчика с 5° до 15° - 20° и вводят иглы в координаты согласно плана. Однако из-за риска повреждения стенки прямой кишки подобная техника допустима только для рядов, расположенных ближе к верхушке предстательной железы. По окончании операции выполняется рентгенография малого таза с целью послеоперационного контроля расположения источников. Кожа промежности обрабатывается раствором антисептика, операционное поле закрывается асептической наклейкой. Пациент переводится в послеоперационную палату. Назначаются антибактериальные препараты. Оставляют уретральный катетер на 1 – 2 дня. В ближайшие пять дней пациент мочится через марлю в специально подготовленную емкость.

В день манипуляции или на следующий день выполняется компьютерная томография органов малого таза и постимплантационный дозиметрический анализ.

При отсутствии осложнений пациент может быть выписан под амбулаторное наблюдение урологом и онкологом на следующий день после удаления уретрального катетера.

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

Продолжительность участия от включения пациента в протокол клинической апробации и до выхода – 7 мес: период предоперационного обследования – до 3-5 дней; анализ эффективности – через 6 мес. после операции.

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 настоящего протокола клинической апробации.

В индивидуальной регистрационной карте пациента будут регистрироваться следующие

щие данные:

- 1) Идентификационный номер и ФИО пациента;
- 2) Развернутое описание диагноза;
- 3) Анамнез;
- 4) Данные о предшествующих биопсиях (Результаты патоморфологического исследования с указанием степени дифференцировки опухоли, баллов по шкале Глисона для РПЖ, сочетании с простатической интраэпителиальной неоплазией доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ПИН ДГПЖ), простатитом);
- 5) Результаты последнего исследования уровня сывороточного ПСА перед взятием биопсии;
- 6) Результаты пальцевого ректального обследования;
- 7) Оценка симптомов заболевания в баллах по шкалам IPSS, QoL, IIEF-5 (в баллах);
- 8) Определение уровня общего ПСА (нг/мл);
- 9) ТРУЗИ предстательной железы (объем органа, наличие патологических образований, их локализация);
- 10) Урофлоуметрия (Qmax, Vcomp, Vres);
- 11) Описание МРТ малого таза (объем органа, наличие патологических образований, их локализация, распространенность, состояние костных структур и лимфатических узлов);
- 12) Данные КТ брюшинного пространства и таза;
- 13) Остеосцинтиграфия (наличие очагов гиперфиксации радиофармпрепарата, их характеристика и локализация);
- 14) Дозиметрические показатели по результатам дозиметрического анализа (D90, V100).

V. Отбор и исключение пациентов,

которым оказывается медицинская помощь в рамках клинической апробации

13. Критерии включения пациентов.

Мужчины со следующими клиническими показателями:

- Гистологически верифицированная и топографически локализованная в объеме предстательной железы по данным картирующей биопсии, аденокарцинома предстательной железы с Градацией по шкале Глисона 6 (3+3) или Глисон 7 (3+4);

- Стадия заболевания T1-T2bN0M0;
- ПСА - от 4 до 10 нг/мл;
- объем предстательной железы $\leq 60 \text{ см}^3$;
- Отсутствие выраженной инфравезикальной обструкции ($Q_{\max} \geq 10 \text{ мл/с}$, остат. моча ≤ 50).

14. Критерии невключения пациентов.

- больные с объемом предстательной железы более 60 см^3 ;
- обструктивный тип мочеиспускания;
- хроническая полирезистентная мочевиная инфекция;
- тяжелые нарушения системы гемостаза;
- нейрогенные расстройства мочеиспускания; тяжелая сопутствующая патология;
- максимальная скорость потока мочи менее 10 мл/сек ;
- сумма баллов по шкале IPSS >17 ;

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

Пациенты исключаются из протокола в случае невозможности выполнения фокальной брахитерапии, вследствие развития интраоперационных осложнений требующих ее прекращения, отказа от дальнейшего участия в апробации, смерти.

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.

Условия оказания медицинской помощи: стационарно и амбулаторно.

17. Перечень медицинских услуг (медицинских вмешательств)

Фокальная перманентная интерстициальная лучевая терапия рака предстательной железы источниками йод-125, а также сопутствующие услуги согласно текущему протоколу апробации и лицензии НИИ урологии и интервенционной радиологии им Н.А. Лопаткина по профилям: урология, онкология, радиология, рентгенология, анестезиология и реаниматология, клиническая лабораторная диагностика, патологическая анатомия (патоморфоло-

гическая диагностика), ультразвуковая диагностика в амбулаторных и стационарных условиях.

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

Наименование препарата	Дозировка	Частота приема	Способ введения	Продолжительность приема (сут)
Ципрофлоксацин	500мг	2 р/д	перорально	10
Тамсулозин	400мкг	1 р/д	перорально	30
Диклофенак	100мг	1 р/д	ректально	7

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

не предусмотрено.

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

Закрытые микроисточники радиоактивного излучения на основе йода-125;

VII. Оценка эффективности

19. Перечень показателей эффективности.

В ходе апробации предлагаемого метода лечения РПЖ будут определены следующие параметры эффективности: динамика ПСА, отсутствие МРТ признаков прогрессирования, дозиметрические показатели в таргетной зоне предстательной железы;

20. Перечень критериев дополнительной ценности.

Динамика симптомов нарушения функции мочевого пузыря и показателей сексуальной функции, объективные параметры мочеиспускания по данным урофлоуметрии.

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

Данные о результатах брахитерапии будут регистрироваться в течение всего срока клинической апробации метода. Параметры эффективности будут оценены в заключительной части работы.

VIII. Статистика

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

Анализ результатов планируемого исследования будет проведен в соответствии со стандартными алгоритмами вариационной статистики с помощью пакета программ Statistica 10, Access 2007. Для анализа связи между парами показателей, представленных только числовыми величинами, будут использованы методы корреляционного анализа: линейная корреляция Пирсона, нелинейный коэффициент корреляции Спирмена и критерий Стьюдента. Уровень значимости применяемых статистических методов $< 0,05$.

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

Расчет выборки был произведен на основании данных о количестве больных раком предстательной железы, которым показано лечение методом фокальной перманентной интерстициальной лучевой терапии источниками йод-125. При принятии уровня достоверности 95% и уровня $p < 0,05$ необходимо включение в протокол 15 пациентов: в 2018 – 5 пациентов, в 2019 году – 5 пациентов, в 2020 – 5 пациентов.

IX. Нормативы финансовых затрат

24. Описание расчета нормативов финансовых затрат применяемого метода.

Расчет нормативов финансовых затрат на оказание одной услуги одному пациенту проводили в соответствии с приказом Минздрава России.

Наименование расходов	Сумма (тыс.руб)
1. Затраты на оплату труда с начислениями на выплаты по оплате труда работников, непосредственно связанных с оказанием медицинской помощи по каждому протоколу клинической апробации.	99,46

<p>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.</p>	<p>426,36</p>
<p>3. Иные затраты, непосредственно связанные с реализацией протокола клинической апробации.</p>	<p>120,8</p>
<p>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)</p>	<p>86,34</p>
<p>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</p>	<p>19,9</p>
<p>ИТОГО:</p>	<p>732,96</p>

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

Перечень медицинских услуг (наименование и кратность):

Прием (осмотр, консультация) врача-уролога первичный	1
Прием (осмотр, консультация) врача-онколога первичный	1
Ежедневный осмотр врачом-онкологом с наблюдением и уходом среднего и младшего медицинского персонала в отделении стационара	3
Осмотр (консультация) врачом-анестезиологом-реаниматологом первичный	1
Регистрация электрокардиограммы	0,5
Расшифровка, описание и интерпретация электрокардиографических данных	0,5
Внутривенный забор крови	0,9
Определение основных групп крови (А, В, 0)	1
Определение резус-принадлежности	1
Гемостазиограмма (4 теста):Протромбиновый комплекс по Квику+ АЧТВ+Тромбиновое время +Фибриноген	0,9
Общий (клинический) анализ крови развернутый	0,9
Анализ крови биохимический общетерапевтический	0,9
Анализ мочи общий	0,9
Ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное)	0,3
Ультразвуковое исследование почек	0,3
Осмотр (консультация) врачом-анестезиологом-реаниматологом повторный	0,1
Определение антител к трепонеме (Treponema pallidum)	0,9
Определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-1 (Human immunodeficiency virus HIV 1) в крови	0,9
Определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-2 (Human immunodeficiency virus HIV 2) в крови	0,9

Определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусному гепатиту С (Hepatitis C virus) в крови	0,9
Определение антител классов М, G (IgM, IgG) к антигену вирусного гепатита В (HbsAg Hepatitis B virus) в крови	0,9
Рентгенография легких	0,3
Экспресс-исследование уровня тропонина в крови (<i>высоко-чувствительный тест</i>)	0,05
Бактериологическое исследование крови на стерильность	0,05
Определение чувствительности микроорганизмов к антибиотикам и другим лекарственным препаратам	0,05
Исследование уровня прокальцитонина в крови	0,05
Цистоскопия	0,05
Ультразвуковая доплерография сосудов (артерий и вен) нижних конечностей	0,3
Эзофагогастродуоденоскопия	0,1
Дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий с цветным доплеровским картированием кровотока	0,05
Компьютерная томография органов таза у мужчин	0,95
Компьютерная томография органов таза у мужчин с контрастированием	0,05
Компьютерная томография органов брюшной полости и забрюшинного пространства с внутривенным болюсным контрастированием	0,05
Компьютерная томография органов грудной полости	0,05
Сцинтиграфия костей	0,1
ТРУЗИ предстательной железы компьютерно-ассистированное с использованием интеллектуальной системы сканирования	0,2
Анестезиологическое пособие (включая раннее послеоперационное ведение)	1
Суточное наблюдение врачом-анестезиологом-реаниматологом	1

Брахитерапия	1
Цистостомия	0,05
Катетеризация мочевого пузыря	0,2
Анализ материала, статистическая обработка материала, написание отчета (2 научных сотрудника)	1

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

Наименование препарата	Дозировка	Частота приема	Способ введения	Продолжительность приема (сут)
Ципрофлоксацин	500мг	2 р/д	перорально	10
Тамсулозин	400мкг	1 р/д	перорально	30
Диклофенак	100мг	1 р/д	ректально	7

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

Закрытые микроисточники радиоактивного излучения на основе радионуклидов йода-125;

Виды лечебного питания, включая специализированные продукты лечебного питания – не предусмотрены.

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



Д. Каприн

Вопросы	нет	Да, дата диагноза (если есть)
Простата оценивалась ранее?		
PSA определялся?		
Операции на простате (ТУР)?		
ДГПЖ диагноз?		
Простатит?		
Рак простаты?		
Вазэктомия?		
Рак предстательной железы в семье?		Отец Брат Дед
Болезни сердца?		
Диабет?		
Высокое артериальное давление?		
Другие заболевания?		
Онкологические заболевания другой локализации?		
Произвольное описание (дополнительное внимание для антикоагулянтов)		
Комментарии		

Пальцевое ректальное исследование

Дата: _____

Номер исследования: _____

ПСА: _____

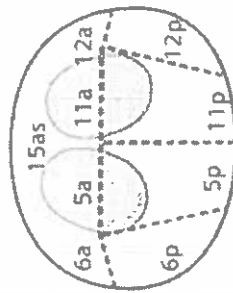
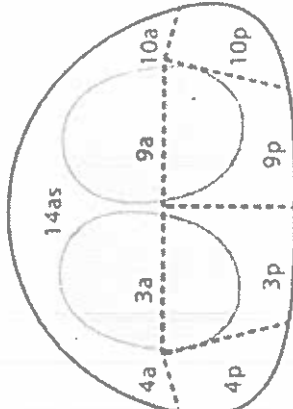
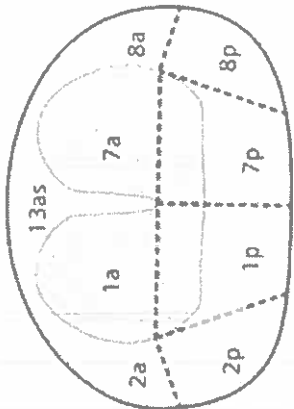
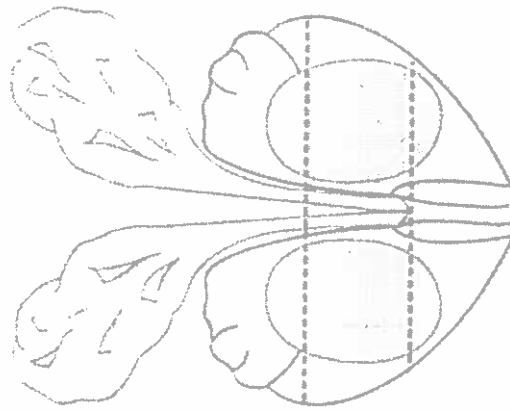
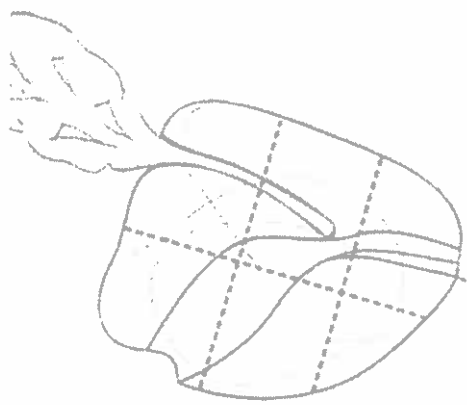
ПРИ:

ДГПЖ: [] да [] нет

ПРИ T - стадия: _____

Локализация: _____

комментарии: _____



SV

base

mid

apex

R

L

ТРУЗИ:

ДГПЖ: {} да [] нет

Подозрительные очаги:

Измерения объема:

Простата:

Ш*В*Д: ____ * ____ * ____

площадь: ____ объем: ____

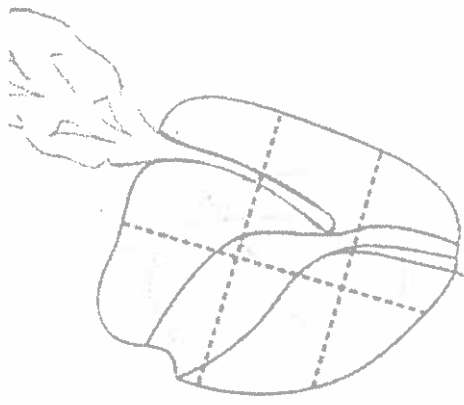
Аденома:

объем: ____

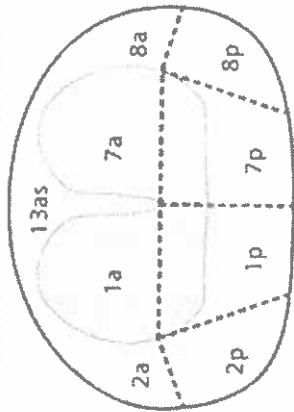
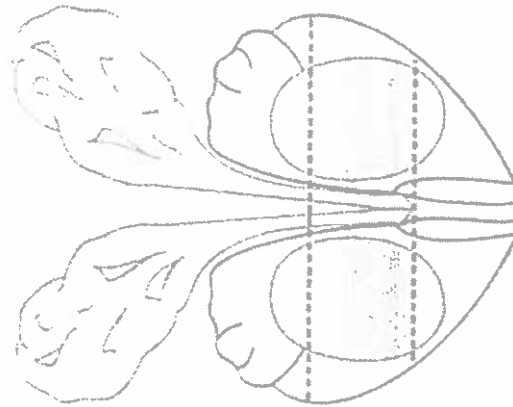
T - стадия: _____

Локализация: _____

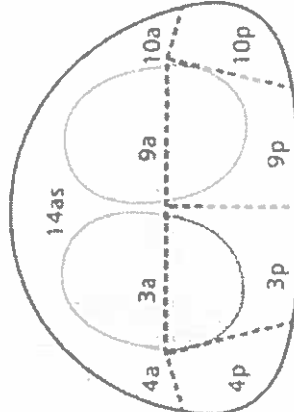
комментарии: _____



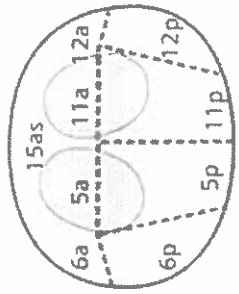
SV



base



mid

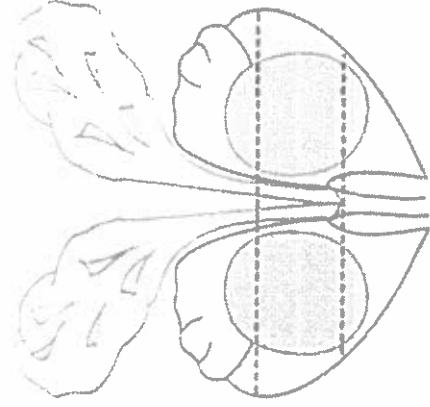
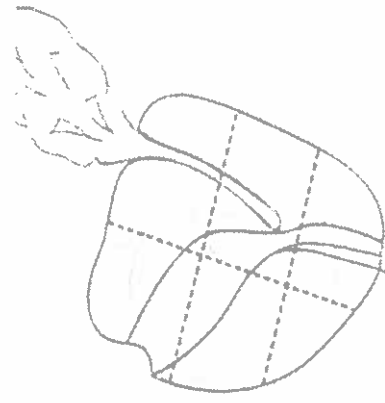


apex

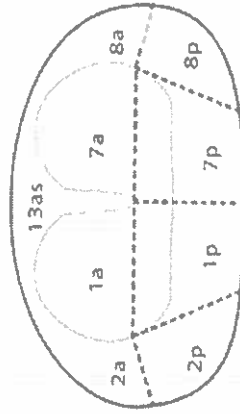
R L

Гистосканирование (оригинальное исследование подшивается к делу)

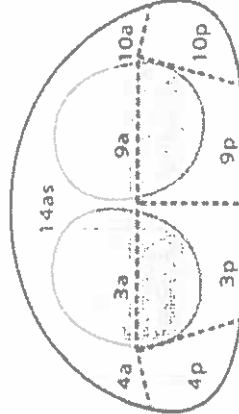
Номер очага				
Объем				
Локализация				



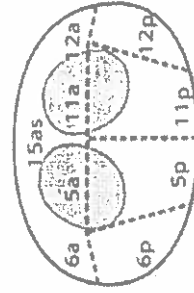
SV



base



mid



apex

R

L

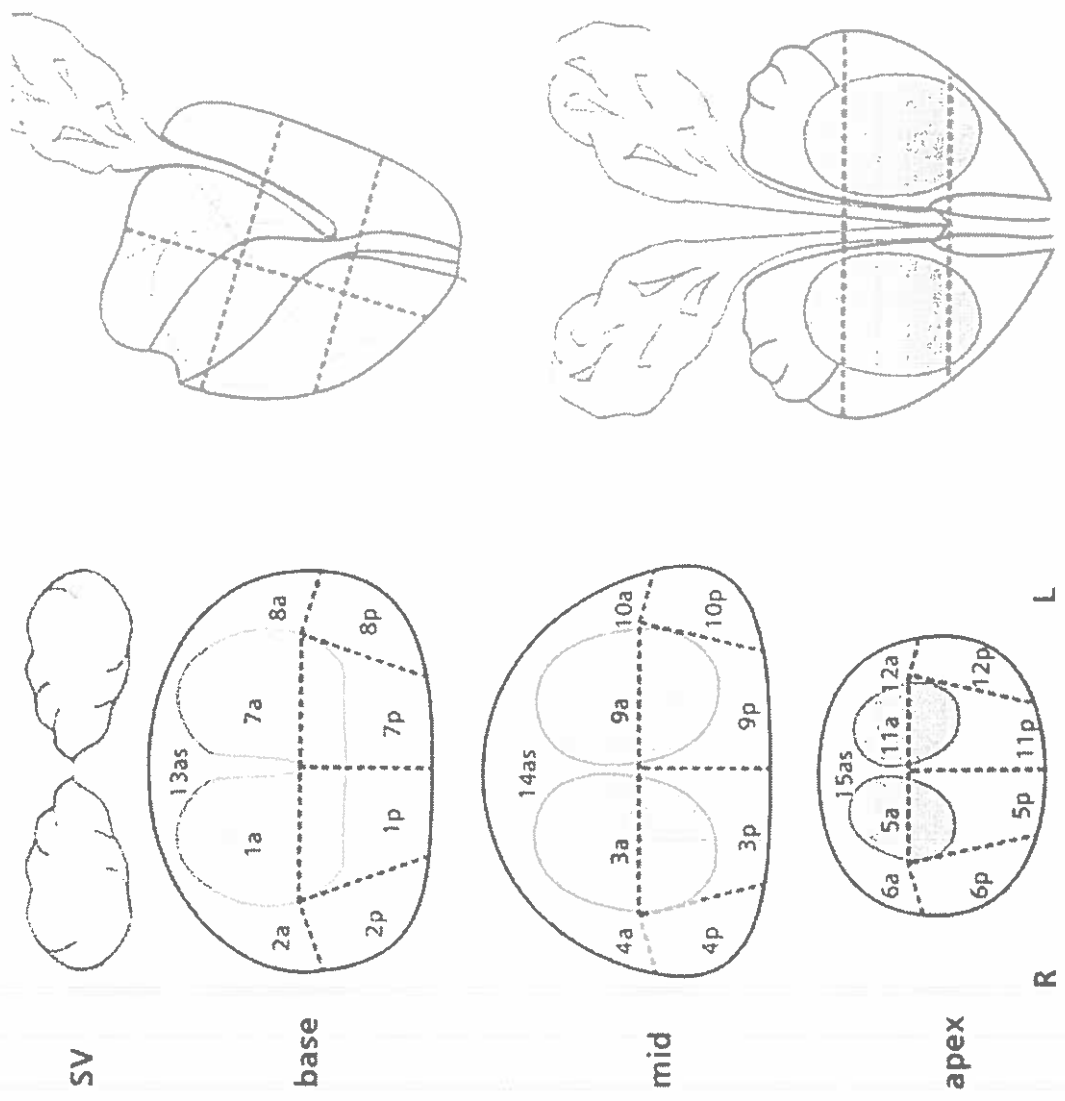
Комментарии:

Данные МРТ (оригинальное исследование подшивается к делу)

Дата _____

Контраст _____

Особенности _____



Локализация	Pi-RADS

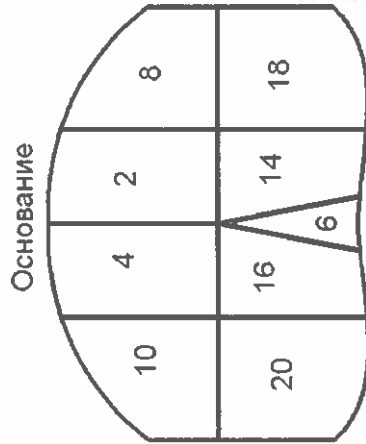
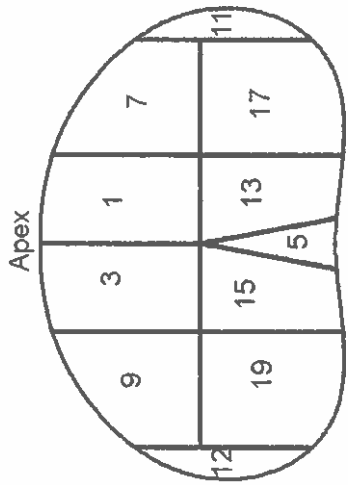
Описательная часть

Локализация, у.ц.	объем

Протокол промежуточной биопсии предстательной железы

1. Дата процедуры _____
2. Fusion **ДА** **НЕТ**
3. Врач, выполнявший процедуру _____
4. **ФИО** пациента _____
5. Номер амбулаторной карты/истории болезни _____
6. **Возраст** _____ лет **ПСА** _____ нг/мл
7. **Биопсия** (первичная, вторичная) _____,
8. № и дата первичной биопсии _____
9. Клинические данные (предшествующая гормональная терапия, лучевая терапия, химиотерапия, другие методы лечения)
10. Итоговое количество биоптатов _____

1	Левая парасагитальная передняя (апекс)	a	b	c	d	e
2	Левая парасагитальная передняя (основание)	a	b	c	d	e
3	Правая парасагитальная передняя (апекс)	a	b	c	d	e
4	Правая парасагитальная передняя (основание)	a	b	c	d	e
5	По срединной линии (апекс)	a	b	c	d	e
6	По срединной линии (основание)	a	b	c	d	e
7	Левая медиальная передняя (апекс)	a	b	c	d	e
8	Левая медиальная передняя (основание)	a	b	c	d	e
9	Правая медиальная передняя (апекс)	a	b	c	d	e
10	Правая медиальная передняя (основание)	a	b	c	d	e
11	Левая латеральная	a	b	c	d	e
12	Правая латеральная	a	b	c	d	e
13	Левая парасагитальная задняя (апекс)	a	b	c	d	e
14	Левая парасагитальная задняя (основание)	a	b	c	d	e
15	Правая парасагитальная задняя (апекс)	a	b	c	d	e
16	Правая парасагитальная задняя (основание)	a	b	c	d	e
17	Левая медиальная задняя (апекс)	a	b	c	d	e
18	Левая медиальная задняя (основание)	a	b	c	d	e
19	Правая медиальная задняя (апекс)	a	b	c	d	e
20	Правая медиальная задняя (основание)	a	b	c	d	e

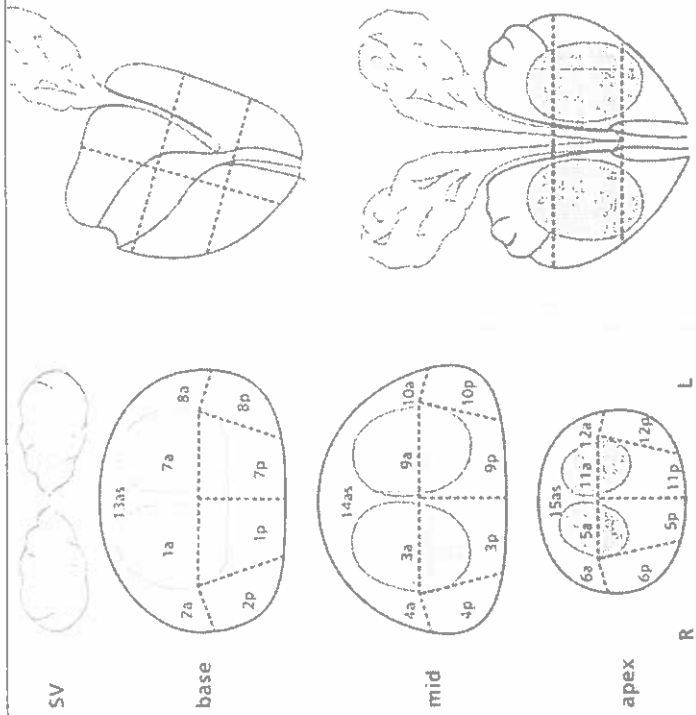


Протокол фокальной брахитерапии

(дозиметрический отчет, генерируемый системой, подшивается к делу)

1. Дата операции _____
2. Врач, выполнявший процедуру _____
3. ФИО пациента _____
4. Номер амбулаторной карты/истории болезни _____
5. Возраст _____ лет
6. Диагноз _____
7. ПСА _____ нг/мл
8. Глисон _____
9. Урофлоуметрия _____
10. Количество игл _____ тип _____
11. Номер набора _____
12. Использовано баллонов аргон _____ гелий _____

Протокол операции



Международная шкала оценки симптомов нарушения мочеиспускания (IPSS)

ВОПРОСЫ	Не было	Один раз в сутки	Менее, чем в половине случаев	Примерно в половине случаев	Более, чем в половине случаев	Почти всегда	
1. Как часто в течение последнего месяца у Вас было ощущение неполного опорожнения мочевого пузыря после мочеиспускания?	0	1	2	3	4	5	
2. Как часто в течение последнего месяца у Вас возникала потребность мочиться ранее, чем через 2 часа после последнего мочеиспускания?	0	1	2	3	4	5	
3. Как часто мочеиспускание было прерывистым?	0	1	2	3	4	5	
4. Как часто в течение последнего месяца Вы находили трудным временно воздержаться от мочеиспускания при возникновении позыва?	0	1	2	3	4	5	
5. Как часто в течение последнего месяца Вы ощущали слабый напор струи?	0	1	2	3	4	5	
6. Как часто в течение последнего месяца Вам приходилось прилагать усилия и натуживаться, чтобы начать мочеиспускание?	0	1	2	3	4	5	
7. Сколько раз за ночь в течение последнего месяца Вам обычно приходилось вставать, чтобы помочиться?	Ни разу	1 раз	2 раза	3 раза	4 раза	5 и более раз	
	0	1	2	3	4	5	
Качество жизни в связи с имеющимися расстройствами мочеиспускания							
8. Как бы вы отнеслись к тому, если бы Вам пришлось жить с имеющимися у Вас урологическими проблемами до конца жизни?	Прекрасно	Хорошо	Удовлетворительно	Смешанное ощущение	Неудовлетворительно	Плохо	Очень плохо
	0	1	2	3	4	5	6

Суммарный балл IPSS:

Индекс оценки качества жизни QoL:

Данные урофлоуметрии (УФМ)

1. Дата исследования _____
2. Максимальная скорость мочеиспускания - Q_{max} (мл/с) _____
3. Средняя скорость мочеиспускания - $Q_{ср}$ (мл/сек) _____
4. Время до достижения максимальной скорости (сек) _____
5. Время мочеиспускания (сек) _____
6. Время потока (сек) _____
7. Объём выделенной мочи или объём мочеиспускания (мл) _____
8. Объём остаточной мочи (мл) _____

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

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии Министерства здравоохранения Российской Федерации» дает согласие на опубликование протокола клинической апробации № 218-32 «Метод фокальной перманентной интерстициальной лучевой терапии источниками йод-125 для лечения рака предстательной железы» в сети «Интернет» на официальном сайте Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Генеральный директор

ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России _____ Д. Каприн

