

Заявление

о рассмотрении протокола клинической апробации

1.	Наименование федеральной медицинской организации, научной или образовательной организации, осуществляющей деятельность в сфере охраны здоровья, являющейся разработчиком протокола клинической апробации	Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России)
2.	Адрес местонахождения организации	344037, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия д. 63
3.	Контактные телефоны и адрес электронной почты	8(863)300-30-05 e-mail: onko-sekretar@mail.ru
4.	Название предлагаемого для клинической апробации метода профилактики, лечения и реабилитации	«Стажированная радиохирurgia крупных метастатических очагов в головном мозге при солитарном, олигометастатическом или множественном поражении.»
5.	Число пациентов необходимое для апробации	2023 – 28 2024 – 30 2025 – 30

Приложение:

1. Протокол клинической апробации с приложениями на 33 стр.
2. Индивидуальная регистрационная карта наблюдения пациента в рамках клинической апробации на 4 стр.
3. Согласие на опубликование протокола клинической апробации на официальном сайте Министерства в сети «Интернет» на 1 стр.
4. Опросник для определения шкалы Карновского и ECOG на 2 стр.



Генеральный директор ФГБУ «НМИЦ онкологии»
Минздрава России
Кит О.И.

« 20 » февраля 2023 г.


(подпись)

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

«Стажированная радиохирurgia крупных метастатических очагов у пациентов старше 18- и лет с вторичным злокачественным новообразованием головного мозга и мозговых оболочек (МКБ10: С79.3) для лечения с целью повышения локального контроля по сравнению с микрохирургическим удалением опухоли»

Идентификационный № _____

Дата _____

I. Паспортная часть

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

«Стажированная радиохирurgia крупных метастатических очагов в головном мозге при солитарном, олигометастатическом или множественном поражении»

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

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

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

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

Сакун Павел Георгиевич – заведующий отделением радиотерапии №2 ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России.

II. Обоснование клинической апробации метода

4. Аннотация метода.

Параметр	Значение/описание
Цель внедрения метода	Практическое применение разработанного и ранее не применявшегося метода стажированной радиохирургии крупных очагов в головном мозге при лечении пациентов с метастатическим поражением головного мозга (С79.3) для подтверждения доказательств его клинико-экономической эффективности
Заболевание/состояние (в соответствии с Международной статистической классификацией болезней и проблем, связанных со здоровьем (МКБ-10)) на профилактику/диагностику/лечение/реабилитацию которого направлен метод	С79.3 Вторичное злокачественное новообразование головного мозга и мозговых оболочек
Половозрастная характеристика пациентов, которым будет оказана медицинская помощь с применением метода	Пациенты старше 18-и лет, мужчины и женщины
Краткое описание предлагаемого метода, преимущества и недостатки по сравнению с применяемыми сегодня методами, в том числе методом сравнения	Стажированная (этапная) радиохирургия метастазов в головном мозге – модифицированная методика радиохирургии, при которой лучевая терапия крупных метастазов (3-5 см) проводится в 3 этапа с временным интервалом для реализации эффекта (не менее 14 дней) с разовой очаговой дозой (РОД) 10Гр за каждый этап. Преимущества: 1) Расширение показаний для проведения радиохирургического лечения пациентов с метастатическим поражением головного мозга (МППМ). 2) Минимизация рисков осложнений за счет отсутствия инвазивного вмешательства. Недостатки: 1. Увеличение экономических и трудовых затрат на оказание медицинской помощи в связи с увеличением количества госпитализаций, что сопровождается более высоким расходом материальных средств на одного пациента.
Форма оказания медицинской помощи с применением метода	Плановая медицинская помощь

Вид медицинской помощи, оказываемой с применением метода	Специализированная, в том числе высокотехнологичная медицинская помощь
Условия оказания медицинской помощи (например, амбулаторно, в дневном стационаре и т.п.) с применением метода	Круглосуточный стационар
Название метода, предложенного для сравнительного анализа	<p>Хирургическое вмешательство, в том числе:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Микрохирургические вмешательства с использованием операционного микроскопа, стереотаксической биопсии, интраоперационной навигации и нейрофизиологического мониторинга при внутримозговых новообразованиях головного мозга и каверномах; функционально значимых зон головного мозга. 2. Микрохирургические вмешательства при злокачественных (первичных и вторичных) и доброкачественных новообразованиях оболочек головного мозга с вовлечением синусов, фалькса, намета мозжечка, а также внутрижелудочковой локализации.
Половозрастная характеристика пациентов, которым будет оказана медицинская помощь с применением метода, предложенного для сравнительного анализа	Пациенты старше 18-и лет, мужчины и женщины
Краткое описание метода, предложенного для сравнительного анализа (фактические данные по частоте применения, вид, форма, условия оказания медицинской помощи, источники финансирования, ссылки на действительные клинические рекомендации, в которых рекомендуется метод сравнения, преимущества и недостатки по сравнению с методом КА)	<p>Хирургическое удаление метастатического очага в головном мозге (Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств –Ia) в виде:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Микрохирургические вмешательства с использованием операционного микроскопа, стереотаксической биопсии, интраоперационной навигации и нейрофизиологического мониторинга при внутримозговых новообразованиях головного мозга и каверномах; функционально значимых зон головного мозга. 2. Микрохирургические вмешательства при злокачественных (первичных и вторичных) и доброкачественных новообразованиях оболочек головного мозга с вовлечением синусов, фалькса, намета мозжечка, а

	<p>также внутрижелудочковой локализации.</p> <p>Форма оказания медицинской помощи с применением метода – плановая.</p> <p>Вид медицинской помощи, оказываемой с применением метода - специализированная, в том числе высокотехнологичная медицинская помощь.</p> <p>Условия оказания медицинской помощи (например, амбулаторно, в дневном стационаре и т.п.) с применением метода – круглосуточный стационар.</p> <p>Источники финансирования: ВМП, ВМП/ОМС, ОМС.</p> <p>Преимущества:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Быстрый регресс неврологических проявлений за счет уменьшения опухолевого объема; 2) Возможность гистологической верификации патологического очага; <p>Недостатки:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Более высокий риск развития осложнений; 2) Высокие требования к исходному функциональному статусу пациента; <p>Клинические рекомендации: ID:534 «Вторичное злокачественное новообразование головного мозга и мозговых оболочек» https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/534_2</p>
--	--

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

Параметр	Значение/описание	Номер источника информации в списке литературы (при необходимости)
Распространенность в РФ заболевания/состояния (на 100 тыс. населения), на профилактику/диагностику/лечение/реабилитацию которого направлен метод	В РФ данной статистики не ведется. Анализируя статистику заболеваемости	2, 17, 19

	<p>злокачественными новообразованиями в России и принимая во внимание усредненные данные кооперативных исследований о частоте церебрального метастазирования, можно получить условную цифру 45,8 на 100 тыс. населения.</p>	
<p>Первичная заболеваемость в РФ заболеванием/состоянием (на 100 тыс. населения), на профилактику/диагностику/лечение/реабилитацию которого направлен метод</p>	<p>В РФ данной статистики не ведется. Согласно последним данным метастатическое поражение головного мозга обнаруживается у 2% пациентов на момент постановки диагноза злокачественного новообразования и у 12,1% пациентов, которые имеют другие системные метастазы. Источником метастатического поражения головного мозга чаще всего является рак легких (40%), рак молочной железы (10-20%), рак почки (5-7%), меланома (3-15%), рак желудочно-кишечного тракта (4-6%), онкогинекологическая патология (5%), без первичного выявленного очага (5%).</p>	5, 17, 20
<p>Смертность в РФ от заболевания/состояния (на 100 тыс. населения), на профилактику/диагностику/лечение/реабилитацию которого направлен метод</p>	<p>Данная статистическая информация не представлена</p>	17
<p>Показатели первичной и общей инвалидности по заболеванию/состоянию (на 10 тыс. населения), на</p>	<p>Данная статистическая информация не представлена</p>	17

профилактику/диагностику/лечение/реабилитацию которого направлен метод		
Иные социально-значимые сведения о заболевании/состоянии, на профилактику/диагностику/лечение/реабилитацию которого направлен метод	-	
<p>Характеристика существующих методов (альтернативные предлагаемому), входящих в перечни ОМС, ВМП, в том числе с обозначением метода, предлагаемого для сравнительного анализа (код, наименование, краткое описание)</p>	<p>ВМП I раздел 10 группа и ВМП II раздел 12 группа: Микрохирургические вмешательства с использованием операционного микроскопа, стереотаксической биопсии, интраоперационной навигации и нейрофизиологического мониторинга при внутримозговых новообразованиях головного мозга и каверномах функционально значимых зон головного мозга</p> <p>ВМП II раздел 24 группа: Стереотаксическая дистанционная лучевая терапия. Компьютерно-томографическая и (или) магнитно-резонансная топометрия. 3D – 4D планирование. Фиксирующие устройства. Объемная визуализация мишени. Установка маркеров.</p> <p>ВМП I раздел 22 группа: Конформная дистанционная лучевая терапия, в том числе IMRT, IGRT, VMAT, (1 - 39</p>	18

	<p>Гр). Радиомодификация. Компьютерно- томографическая и (или) магнитно- резонансная топометрия. 3D - 4D планирование. Фиксирующие устройства. Объемная визуализация мишени.</p> <p>ВМП I раздел 23 группа: Конформная дистанционная лучевая терапия, в том числе IMRT, IGRT, VMAT, стереотаксическая (40 - 69 Гр). Радиомодификация. Компьютерно- томографическая и (или) магнитно- резонансная топометрия. 3D - 4D планирование. Фиксирующие устройства. Объемная визуализация мишени.</p> <p>СМП: КСГ st16.007 и st16.008 Коды услуг: A16.23.024 Удаление новообразований головного мозга микрохирургическое A16.23.067 Удаление новообразования больших полушарий головного мозга A16.23.067.001 Удаление новообразования больших полушарий головного мозга с применением микрохирургической техники</p>	
--	--	--

	<p>A16.23.068 Удаление новообразования головного мозга срединно-глубинной локализации A16.23.068.001 Удаление новообразования головного мозга срединно-глубинной локализации с применением микрохирургической техники</p>	
<p>Описание проблем текущей практики оказания медицинской помощи при заболеваниях/состояниях, на профилактику/диагностику/лечение/реабилитацию которых направлен метод, с целью подтверждения необходимости проведения клинической апробации</p>	<p>Ограничения для применения нейрохирургического вмешательства могут быть с низким функциональным статусом пациента, а также с расположением очагов в глубинных и функционально значимых структурах мозга, что сопряжено с высоким риском нарастания неврологического дефицита. Применение классической радиохирургии (за 1 фракцию) ограничено объемами (размеры образований более 3 см) и локализацией опухолевого образования вблизи критических структур, что не позволяет подвести радикальную очаговую дозу к мишени. Одним из способов преодоления данных ограничений является применение модифицированной методики (стажированной) радиохирургии.</p>	<p>1,3,4,5,6,7,8</p>

<p>Ожидаемые результаты внедрения, предлагаемого к проведению клинической апробации метода (в том числе организационные, клинические, экономические аспекты)</p>	<p>Применение стажированной радиохирургии при МПГМ, позволит увеличить эффективность лечения, локальный контроль при ограничении побочных эффектов облучения и расширить показания для проведения радиохирургического лечения пациентов с МПГМ</p>	<p>8,9,10,11</p>
--	--	------------------

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

<p>Параметр</p>	<p>Значение/описание</p>	<p>Номер источника информации в списке литературы (при необходимости)</p>
<p>Название предлагаемого метода</p>	<p>Стажированная радиохирургия крупных метастатических очагов в головном мозге при солитарном, олигометастатическом или множественном поражении.</p>	<p>8,9,10,11,12,13</p>
<p>Страна-разработчик метода</p>	<p>Япония (по литературным данным)</p>	<p>11</p>
<p>История создания метода (коротко), с указанием ссылок на научные публикации</p>	<p>Первое упоминание об успешном применении методики стажированной радиохирургии было обнаружено нами в статье: Трехэтапная стереотаксическая радиотерапия крупных интракраниальных метастазов, не подразумевающая облучение всего головного мозга, 2009г. https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0360301608036778?via%3Dihub</p>	<p>11</p>
<p>Широта использования метода на сегодняшний день, включая использование в других странах (фактические данные по</p>	<p>Данный метод применяется в Японии, Австрии, Египте, Корее, США, России и т.д.</p>	<p>8,9,10,11,12,13,14, 15,16</p>

внедрению метода в клиническую практику).		
Основные преимущества метода КА по сравнению с текущей практикой в РФ	Преимущества применения стажированной радиохирургии: 1. Возможность радиохирургического воздействия на очаги больших размеров и/или расположенные вблизи критических структур. 2. Расширение показаний к применению методики стереотаксической радиохирургии. 3. Снижение нейротоксичности за счет обеспечения периода восстановления нормальной ткани между этапами проведения лечения.	8,9,10,11,12,13
Возможные недостатки метода КА по сравнению с текущей практикой	Недостатки стажированной радиохирургии по сравнению с другими подходами, её место в комплексном лечении крупных метастатических очагов в головном мозге должны быть уточнены в дальнейшем при проведении сравнительных исследований.	8,9,10,11,12,13

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

Наименование прогнозируемого осложнения	Возможная степень тяжести осложнения	Описание осложнения	Частота встречаемости и осложнения	Сроки оценки осложнения	Метод контроля осложнения
Лучевые осложнения	I-III по СТСАЕ	Головные боли. Эпилептоидные припадки.	<0.01%	После сеансов лучевой терапии и на этапах наблюдения	Опрос.
	III-IV по СТСАЕ	Отек головного мозга.	≥0.01%- <0.1%	Перед каждым этапом лечения и на этапах	МРТ головного мозга с к/у

				наблюдени я	
	I-III по СТСАЕ	Радиационный некроз	$\geq 0.1\%$ - $<1\%$	После сеансов лучевой терапии и на этапах наблюдени я	МРТ головного мозга с к/у
	I-II по СТСАЕ	Кровоизлияние в метастатическ ий очаг головного мозга	$<0.01\%$	После сеансов лучевой терапии и на этапах наблюдени я	МРТ головного мозга с к/у

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

1. Голанов А.В. Стереотаксическое облучение патологии ЦНС на аппарате КиберНож. М., Издательство ИП «Т.А. Алексеева», 2017, 576 с.
2. Клинические рекомендации. Вторичное злокачественное новообразование головного мозга и мозговых оболочек, ID: 534, 2020. [Электронный ресурс]. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/534_2.
3. Голанов А.В. Лечение пациентов с метастатическим поражением головного мозга // Голанов А.В., Банов С.М., Ильялов С.Р., Ветлова Е.Р., Смолин А.В., Бекашев А.Х., Долушин М.Б., Насхлеташвили Д.Р., Назаренко А.В., Медведев С.В. / Вопросы нейрохирургии. – 2016, № 4.-С. 90. Импакт-фактор РИНЦ: 0,533.
4. Смирнова А. В., Кузьмин А. В., Плахотина Н. А., Лукина О. В. Оценка динамических изменений крупных метастазов глубинных отделов головного мозга после стереотаксической лучевой терапии в режиме гипофракционирования // Лучевая диагностика и терапия. 2017. №1 (8). С.40-46. Импакт-фактор РИНЦ: 0,241.
5. Банов С.М., Голанов А.В., Долгушин М.Б., Бекашев А.Х., Ветлова Е.Р., Дургарян А.А. Метастатическое поражение головного мозга: современные клинические рекомендации. Онкологический журнал. 2018. Том 1. №3. Импакт-фактор РИНЦ: 0,114.
6. Иванов П.И., Зубаткина И.С., Андреев Г.И. Возможности стадийной радиохирургии в лечении внутричерепных метастазов большого объема. Российский нейрохирургический журнал имени профессора А. Л. Поленова 2015; Том VII, №1: 20-24. Импакт-фактор РИНЦ: 0,219.
7. Банов С.М., Голанов А.В., Зайцев А.М. и др. Метастатическое поражение головного мозга, современные стандарты лечения //РМЖ. 2017. № 16. С. 1181–1185. Импакт-фактор РИНЦ: 0,691

8. Осинов И. К., Голанов А. В., Банов С. М. и др. Стажированная радиохирургия в лечении пациентов с метастатическим поражением головного мозга. *Нейрохирургия* 2021;23(1):26–37. DOI: 10.17650 / 1683- 3295-2021-23-1-26-37. Импакт-фактор РИНЦ: 0,358.
9. Yomo S., Hayashi M., Nicholson C. A prospective pilot study of two-session Gamma Knife surgery for large metastatic brain tumors. *J Neurooncol* 2012;109(1):159–65. DOI: 10.1007/s11060-012-0882-8. Impact factor 4.506.
10. Yomo S., Hayashi M. A minimally invasive treatment option for large metastatic brain tumors: long-term results of twosession Gamma Knife stereotactic radiosurgery. *Radiat Oncol* 2014;9(1):291. DOI: 10.1186/1748-717X-9-132. Impact factor 3.97.
11. Higuchi Y., Serizawa T., Nagano O. et al. Three-Stage Stereotactic Radiotherapy Without Whole Brain Irradiation for Large Metastatic Brain Tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;74(5):1543–8. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2008.10.035. Impact factor 7.038
12. Dohm A., McTyre E., Okoukoni C. et al. Staged Stereotactic Radiosurgery for Large Brain Metastases: Local Control and Clinical Outcomes of a One-Two Punch Technique. *Neurosurgery* 2018;83(1):114–21. DOI: 10.1093/neuros/nyx355. Impact factor 4.97.
13. Serizawa, Toru & Higuchi, Yoshinori & Yamamoto, Masaaki & Matsunaga, Shigeo & Nagano, Osamu & Sato, Yasunori & Aoyagi, Kyoko & Yomo, Shoji & Koiso, Takao & Hasegawa, Toshinori & Nakazaki, Kiyoshi & Moriki, Akihito & Kondoh, Takeshi & Nagatomo, Yasushi & Okamoto, Hisayo & Kohda, Yukihiko & Kawai, Hideya & Shidoh, Satoka & Shibasaki, Toru & Mori, Hisae. (2018). Comparison of treatment results between 3- and 2-stage Gamma Knife radiosurgery for large brain metastases: a retrospective multi-institutional study. *Journal of Neurosurgery*. 131. 1-11. 10.3171/2018.4. JNS172596. Impact factor 3.54.
14. Dohm, Ammoren & Hughes, Ryan & Wheless, William & LeCompte, Michael & Lanier, Claire & Ruiz, Jimmy & Watabe, Kounosuke & Xing, Fei & Su, Jing & Cramer, Christina & Laxton, Adrian & Tatter, Stephen & Chan, Michael. (2018). Surgical resection and postoperative radiosurgery versus staged radiosurgery for large brain metastases. *Journal of Neuro-Oncology*. 140. 10.1007/s11060-018-03008-8. Impact factor 13.029.
15. Frischer, Josa & Fraller, Astrid & Mallouhi, Ammar & Vogl, Ursula & Baier, Franziska & Ertl, Adolf & Preusser, Matthias & Knosp, Engelbert & Kitz, Klaus & Gatterbauer, Brigitte. (2016). Evaluation of Dose-Stage Gamma Knife Radiosurgical Treatment Method for High-Risk Brain Metastases. *World Neurosurgery*. 94. 10.1016/j.wneu.2016.07.038. Impact factor 2.104.
16. Ito, Daisuke & Aoyagi, Kyoko & Nagano, Osamu & Serizawa, Toru & Iwadate, Yasuo & Higuchi, Yoshinori. (2020). Comparison of two-stage Gamma Knife radiosurgery outcomes for large brain metastases among primary cancers. *Journal of Neuro-Oncology*. 147. 10.1007/s11060-020-03421-y. Impact factor 13.029.
17. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность) – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, – 2021. – илл. – 252.
18. Постановление Правительства Российской Федерации раздела I и II от 29 декабря 2022 г. N 2497 «О программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2023 год и на плановый период 2024 и 2025 годов».
19. Алешин В.А., Бекяшев А.Х., Белов Д.М., Горбунова В.А., Карахан В.Б., Медведев С.В., Митрофанов А.А., Михина З.П., Москвина Е.А., Насхлеташвили Д.Р. КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ БОЛЬНЫХ С МЕТАСТАТИЧЕСКИМИ ОПУХОЛЯМИ ГОЛОВНОГО МОЗГА. Москва 2014;

20. Cagney DN, Martin AM, Catalano PJ, Redig AJ, Lin NU, Lee EQ, et al. Incidence and prognosis of patients with brain metastases at diagnosis of systemic malignancy: a population-based study. *Neuro Oncol.* 2017;19(11):1511–21 Impact factor 13.029.

9. Иные сведения, связанные с разработкой метода.

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

Материалы клинической апробации будут одобрены Комитетом по этике до начала лечения. Клиническая апробация будет проведена в соответствии 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.

III. Цели и задачи клинической апробации

10. Детальное описание целей и задач клинической апробации:

Цель: Практическое применение разработанного и ранее не применявшегося метода стажированной радиохирургии крупных очагов в головном мозге при лечении пациентов с метастатическим поражением головного мозга (С79.3) для подтверждения доказательств его клинико-экономической эффективности.

Задачи:

Сравнить безопасность метода стажированной радиохирургии крупных очагов в головном мозге при лечении пациентов с МПГМ (МКБ10: С79.3) по сравнению с микрохирургическим удалением метастатического очага в головном мозге;

2. Сравнить клиническую эффективность метода стажированной радиохирургии крупных очагов в головном мозге при лечении пациентов с МПГМ (С79.3) по сравнению с микрохирургическим удалением метастатического очага в головном мозге;

3. Сравнить клинико-экономическую эффективность метода стажированной радиохирургии крупных очагов в головном мозге при лечении пациентов с МПГМ (С79.3) по сравнению с микрохирургическим удалением метастатического очага в головном мозге;

IV. Дизайн клинической апробации.

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

В проспективном исследовании S. Yoto и соавт. проводилась стажированная радиохирургия (СтРХ) в 2 этапа с интервалом между сеансами 3-4 нед. Суммарная очаговая

доза по краю облучаемого объема (краевая доза) составляла в среднем 20-30Гр. Среднее значение объема очагов на 1-м этапе составило 17,8 см³. На момент проведения 2-о сеанса среднее значение объема облученных очагов составило 9,7 см³. Среднее значение уменьшения объема очагов на момент 2-о сеанса радиохирургии составило 46 %. Локальный контроль очагов на 6 и 12 мес. составил 85 и 61 %. Авторы отметили улучшение функционального статуса (с 61 до 80 баллов по шкале Карновского к моменту проведения 2-о сеанса), снижение риска смерти от неврологических осложнений в течение периода наблюдения. Поздние лучевые осложнения III степени наблюдались у 1 пациента [9].

В исследовании Y. Higuchi и соавт. 43 пациентам с крупным МПГМ проводилась стажированная радиохирургия с краевой дозой 10Гр с интервалом между сеансами 2 нед. до СОД 30Гр за 3 сеанса. Объем очагов на момент проведения 2-о и 3-о сеансов уменьшился на 18,8 и 39,8 % соответственно. Локальный контроль роста метастатических очагов на 6 и 12 мес. составлял 89,8 и 75,9 % соответственно. Выживаемость без локального рецидива на сроке 12 мес. составила 80,7 % [11].

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

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

№	Параметр
1	Динамика изменения объема контрастируемой части метастатической опухоли головного мозга по данным МРТ головного мозга с контрастным усилением.
2	Динамика изменения балла по шкале Карновского при оценке состояния пациента
3	Динамика балла по шкале ECOG при оценке состояния пациента
4	Развитие осложнений с оценкой степени выраженности по критериям STCAE 5.0 по данным МРТ головного мозга с контрастным усилением и оценке состояния пациента

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

Предполагаемое количество, включаемых в апробацию пациентов – 88 человек.

1. МРТ-контроль головного мозга с контрастным усилением* («Гадобутрол», в режимах «T2 FLAIR», «Bravo 3D»: МРТ от 1,5 Тл, квадратная матрица; T2, T1 без и с контрастным усилением; Режим 3D BRAVO до и после контрастирования или снимки в режиме T1 до и после контрастирования с толщиной 1мм в аксиальной и фронтальной проекциях. Снимки в режиме T2 с толщиной срезов 2-5мм». Расстояние между срезами – 0. Серия с тонкими срезами должна захватывать всю голову. Режим DTI).



2. Изготовление одноразовой индивидуальной термопластической стереотаксической трехслойной маски для первого этапа.



3. Выполнение топометрического СРКТ головного мозга с шагом 1,0 мм в термопластической стереотаксической трехслойной маске



4. Разработка и верификация плана лучевого лечения



5. 1-й этап стажированной радиохирургии 1 (СтРХ1) РОД 10Гр, №1 фракция

↓

6. МРТ головного мозга с контрастным усилением* на 14-16^й день от СтРХ1



7. Изготовление одноразовой индивидуальной термопластической стереотаксической трехслойной маски для второго этапа.



8. Выполнение топометрического СРКТ головного мозга с шагом 1,0 мм в термопластической стереотаксической трехслойной маске



9. Разработка и верификация плана лучевого лечения



10. 2-й этап стажированной радиохирургии 2 (СтРХ2) РОД 10Гр, №1 фракция



11. МРТ головного мозга с контрастным усилением* на 28-30^й день от СтРХ2



12. Изготовление одноразовой индивидуальной термопластической стереотаксической трехслойной маски для третьего этапа.



13. Выполнение топометрического СРКТ головного мозга с шагом 1,0 мм в термопластической стереотаксической трехслойной маске



14. Разработка и верификация плана лучевого лечения



15. 3-й этап стажированной радиохирургии 3 (СтРХ3) РОД 10Гр, №1 фракция



16. МРТ головного мозга с контрастным усилением* на 1, 3, 6^й месяц от СтРХ3



17. Этап наблюдения, оценка результатов и формулирование выводов.

Скрининг пациентов, оценка по критериям включения/невключения

Группа клинической апробации 88 пациентов

Группа сравнения 88 пациентов

Стационарный этап:

1. МРТ-контроль головного мозга с контрастным усилением *«Гадобутрол», в режимах «T2 FLAIR», «Bravo 3D»
2. Изготовление термопластической стереотаксической трехслойной маски.
3. Выполнение топометрического СРКТ головного мозга с шагом 1,0 мм в термопластической стереотаксической трехслойной маске
4. Разработка и верификация плана лучевого лечения
5. 1-й этап стажированной радиохирургии 1 (СтРХ1) РОД 10Гр, №1 фракция
6. МРТ головного мозга с контрастным усилением* на 14-16^й день от СтРХ1
7. Изготовление термопластической стереотаксической трехслойной маски.
8. Выполнение топометрического СРКТ головного мозга с шагом 1,0 мм в термопластической стереотаксической трехслойной маске
9. Разработка и верификация плана лучевого лечения
10. 2-й этап стажированной радиохирургии 2 (СтРХ2) РОД 10Гр, №1 фракция
11. МРТ головного мозга с контрастным усилением* на 28-30^й день от СтРХ2
12. Изготовление термопластической стереотаксической трехслойной маски.
13. Выполнение топометрического СРКТ головного мозга с шагом 1,0 мм в термопластической стереотаксической трехслойной маске
14. Разработка и верификация плана лучевого лечения
15. 3-й этап стажированной радиохирургии (СтРХ3) РОД 10Гр, №1 фракция

Стационарный этап:

1. МРТ-контроль головного мозга с контрастным усилением «Гадобутрол», в режимах «T2 FLAIR», «Bravo 3D»: МРТ от 1,5 Тл, квадратная матрица; T2, T1 без и с контрастным усилением; Режим 3D BRAVO до и после контрастирования или снимки в режиме T1 до и после контрастирования с толщиной 1мм в аксиальной и фронтальной проекциях. Снимки в режиме T2 с толщиной срезов 2-5мм». Расстояние между срезами – 0. Серия с тонкими срезами должна захватывать всю голову. Режим DTI.
2. Оперативное удаление метастатического очага в головном мозге.

Период наблюдения
МРТ головного мозга с контрастным усилением через 1, 3, 6 месяцев

Период наблюдения.
МРТ головного мозга с контрастным усилением через 1, 3, 6 месяцев

Анализ результатов

12.3. Описание метода, инструкции по его проведению;

Перед каждым этапом терапии предлучевая подготовка больных состоит из: выполняется топометрическое МРТ головного мозга с контрастным усилением в режиме 3D Bravo; в отделе топометрии радиологического отделения производится формирование индивидуального фиксирующего устройства - трехслойной термопластической маски для стереотаксической радиохирургии. Затем проводится топометрическая компьютерная томография с шагом 1 мм в аксиальной плоскости. Далее в системе планирования лучевой терапии с применением данных диагностических КТ, МРТ определяются клинические объемы (GTV формируется по краю видимой опухоли; CTV и PTV согласно стандартам радиохирургического лечения) и критические структуры, предписываются терапевтические дозы. Далее в системе планирования формируется план лучевой терапии в соответствии с предписанными дозами. Проведение верификации плана лечения. Перед сеансом лучевой терапии проводится верификация положения пациента посредством системы позиционирования. После верификации проводится сеанс стереотаксической радиохирургии. Лучевая терапия проводится фотонами энергией 6 МэВ с разовой очаговой дозой 10 Гр за 1 фракцию.

МРТ головного мозга с контрастным усилением на 14-16^й день от первого этапа стажированной РХ с определением новых клинических объемов (GTV, CTV, PTV). В системе планирования формируется план лучевой терапии в соответствии с предписанными дозами. Проведение верификации плана лечения. Перед сеансом лучевой терапии проводится верификация положения пациента посредством системы позиционирования. После верификации проводится сеанс стереотаксической радиохирургии с РОД 10 Гр.

МРТ головного мозга с контрастным усилением на 28-30^й день от второго этапа стажированной РХ. Проводится третий этап РХ с определением новых клинических объемов (GTV, CTV, PTV). В системе планирования формируется план лучевой терапии в соответствии с предписанными дозами. Проведение верификации плана лечения. Перед сеансом лучевой терапии проводится верификация положения пациента посредством системы позиционирования. После верификации проводится сеанс стереотаксической радиохирургии с РОД 10 Гр.

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

Учитывая, что одним из оцениваемых факторов является средняя продолжительность жизни, продолжение участия пациентов в исследовании ограничивается её окончанием или сроком наблюдения 6 месяцев. Средняя продолжительность жизни пациентов с метастатическим поражением головного мозга при проведении комплексного лечения в зависимости от гистологического диагноза составляет 6-8 месяцев (по данным мировой литературы).

Периоды клинической апробации:

1. Госпитализация №1

МРТ-контроль головного мозга с и без контрастного усиления* «Гадобутрол» в режиме «Bravo 3D», «T2 FLAIR», изготовление термопластической стереотаксической трехслойной маски, выполнение топометрического СРКТ головного мозга с шагом 1,0 мм в термопластической стереотаксической трехслойной маске, определение клинических объемов и критических структур, предписание доз, формирование плана лучевой терапии,

проведение верификации плана лечения – 1-2 дня, сеанс стереотаксической радиохирургии – 1 день.

2. Госпитализация №2

МРТ-контроль головного мозга с и без контрастного усиления* «Гадобутрол» в режиме «Bravo 3D», «T2 FLAIR», изготовление термопластической стереотаксической трехслойной маски, выполнение топометрического СРКТ головного мозга с шагом 1,0 мм в термопластической стереотаксической трехслойной маске, определение клинических объемов и критических структур, предписание доз, формирование плана лучевой терапии, проведение верификации плана лечения – 1-2 дня, сеанс стереотаксической радиохирургии – 1 день.

3. Госпитализация №3

МРТ-контроль головного мозга с и без контрастного усиления* «Гадобутрол» в режиме «Bravo 3D», «T2 FLAIR», изготовление термопластической стереотаксической трехслойной маски, выполнение топометрического СРКТ головного мозга с шагом 1,0 мм в термопластической стереотаксической трехслойной маске, определение клинических объемов и критических структур, предписание доз, формирование плана лучевой терапии, проведение верификации плана лечения – 1-2 дня, сеанс стереотаксической радиохирургии – 1 день.

4. Амбулаторный этап.

МРТ головного мозга с контрастным усилением через 1, 3, 6 месяцев.

5. Сбор и обработка полученного материала.

Исследование будет проводиться в течение 3 лет (2023-2025гг.). Состоит из двух следующих этапов:

1 этап (2023-2025гг.) – отбор и обследование больных согласно разделу 12, подбор в соответствии с критериями включения/исключения и проведение лечения согласно протоколу (всего 88 больных: 2023г. - 28 человек, 2024г. - 30 человек; 2025г. - 30 человек).

2 этап - наблюдение за больными, оценка эффективности и безопасности лечения.

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

1. ФИО пациента.
2. Дата рождения.
3. Контактные данные (включая родственников пациента).
4. Клинический диагноз.
5. Гистологический тип опухоли.
6. Сопутствующие заболевания.
7. Данные лабораторного и инструментального обследования на момент первичного обследования, на этапе лечения и наблюдения.
8. Сроки проведения лучевого лечения.

9. Нежелательные побочные явления в процессе лечения и на этапе наблюдения, степень выраженности, сроки их разрешения.
10. Данные физикального, лабораторного и инструментального обследования на этапе динамического наблюдения.

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

13. Критерии включения пациентов.

Параметр	Критерий включения пациентов
Наименование заболевания (состояния) пациента в соответствии с МКБ-10	Вторичное злокачественное новообразование головного мозга и мозговых оболочек
Код заболевания (состояния) пациента в соответствии с МКБ-10	C79.3
Пол пациентов	Мужчины и женщины
Возраст пациентов	старше 18-и лет
Другие дополнительные сведения	<ol style="list-style-type: none"> 1. Пациенты, не имеющие противопоказаний для проведения ЛТ с солитарным, олигометастатическим или множественным метастатическим поражением головного мозга, у которых 1 из очагов размерами 4 ± 1 (3-5 см) см в максимальном диаметре или 25 ± 5 см³ по объему и суммарный объем остальных метастатических очагов не более 10см³, что обусловлено дозой нагрузкой на здоровую ткань головного мозга. 2. Гистологически верифицированный диагноз первичного злокачественного новообразования 3. Отсутствие клинической картины внутричерепной гипертензии, дислокации срединных структур, блокировки ликворных путей. 4. Отсутствие в анамнезе и статусе у больных других тяжелых соматических заболеваний, которые могли бы повлиять на течение болезни и прогноз. 5. Общее состояние по шкале Карновского 70 или более баллов. 6. Возможность соблюдения толерантности для критических структур головы и головного мозга (глаза, хрусталики, зрительные нервы, хиазма, зрительные тракты, ствол головного мозга, гиппокамп) 7. Контроль экстракраниального опухолевого процесса. 8. Наличие подписанного информированного добровольного согласия на участие в КА

14. Критерии невключения пациентов.

№	Критерий невключения пациентов
1	Наличие крупного метастатического очага, определяющего клиническую картину внутричерепной гипертензии, дислокации срединных структур мозга, обширного перифокального отека, а также при наличии угрозы блокирования ликворных путей.
2	Удаление метастатического очага в головном мозге является единственно возможным методом морфологической верификации.
2	Дети, женщины в период беременности, родов, женщины в период грудного вскармливания ¹ .
2	Военнослужащие, за исключением военнослужащих, проходящих военную службу по контракту ² .
3	Лица, страдающих психическими расстройствами ³ .
4	Лица задержанные, заключенные под стражу, отбывающие наказание в виде ограничения свободы, ареста, лишения свободы либо административного ареста.
5	Острое инфекционное заболевание.
6	Нарушение функции печени (билирубин > 2х ВГН); увеличение концентрации аланиновой трансаминазы (ALT(SGPT)) и аспартаттрансаминазы (AST(SGOT)) более чем в 3х ВГН.
7	Почечная недостаточность (креатинин >115 ммоль/л и/или клиренс креатинина согласно формуле Кокрафта-Гоулта <50 мл/мин)
8	МНО или протромбиновое время более 1,5-кратного превышение верхней границы нормы.
9	Тяжелые конкурирующие системные заболевания, несовместимые с проведением исследования.
10	Беременность, кормление грудью или невыполнение соответствующих мер по контролю детородной функции в течение исследования.
11	Противопоказание к лучевой терапии.
12	Наличие в организме пациента имплантов: внутричерепных металлических имплантов, кроме титановых; наличие имплантированного кардиостимулятора; наличие имплантированных помп, насосов (при условии их расположения в непосредственной близости от индуктора поля); наличие слуховых аппаратов и кохлеарных имплантатов; наличие имплантированных приборов для глубокой стимуляции мозга

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

№	Критерий исключения пациентов	Периодичность оценки критерия
1	При отзыве информированного согласия	В любой момент
2	Отказ пациента от продолжения участия в клинической апробации	В любой момент

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

² кроме случаев, если соответствующие методы специально разработаны для применения в условиях военных действий, чрезвычайных ситуаций, профилактики и лечения заболеваний и поражений, полученных в результате воздействия неблагоприятных химических, биологических, радиационных факторов

³ кроме случаев, если соответствующие методы предназначены для лечения психических заболеваний.

3	По решению врача-исследователя при невозможности продолжать исследования без риска для пациента	В любой момент
4	Диагностирование сопутствующего заболевания или лучевой терапии, которое не позволяет продолжать принимать участие в клинической апробации или требует такого изменения предполагаемого метода лечения, которое не допускается в клинической апробации	В любой момент
5	Непереносимые нежелательные явления, которые могут быть связаны или не связаны с проводимой клинической апробацией	В любой момент
6	Любые другие причины, по усмотрению врача	В любой момент

VI. Медицинская помощь в рамках клинической апробации

16. Вид, форма и условия оказания медицинской помощи.

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

Форма оказания медицинской помощи – плановая

Условия оказания медицинской помощи – стационарно

17. Перечень медицинских услуг (медицинских вмешательств).

№	Код МУ	Наименование медицинской услуги	Кратность	Цель назначения
Стационарный этап				
1.1	A01.30.009	Сбор анамнеза и жалоб терапевтический	3	диагностика
1.2	A02.09.001	Измерение частоты дыхания	9	диагностика
1.3	A02.10.002	Измерение частоты сердцебиения	9	диагностика
1.4	A02.12.001	Исследование пульса	9	диагностика
1.5	A02.12.002	Измерение артериального давления на периферических артериях	9	диагностика
1.6	A02.30.001	Термометрия общая	9	диагностика
1.7	A02.01.001	Измерение массы тела	3	диагностика
1.8	A02.03.005	Измерение роста	3	диагностика
1.9	A11.05.001	Взятие крови из пальца	3	диагностика
1.10	A11.12.009	Взятие крови из периферической вены	3	диагностика
1.11	V03.016.003	Общий (клинический) анализ крови развернутый	3	диагностика
1.12	V03.016.004	Анализ крови биохимический общетерапевтический	3	диагностика
1.13	V03.016.006	Общий (клинический) анализ мочи	3	диагностика

№	Код МУ	Наименование медицинской услуги	Кратность	Цель назначения
Стационарный этап				
1.14	B03.005.006	Коагулограмма (ориентировочное исследование системы гемостаза)	3	диагностика
1.15	A12.05.005	Определение основных групп крови (А, В, 0)	3	диагностика
1.16	A12.05.006	Определение антигена D системы Резус (резус-фактор)	3	диагностика
1.17	A11.02.002	Внутримышечное введение лекарственных препаратов	27	лечение
1.18	B01.038.005	Ежедневный осмотр врачом-радиотерапевтом с наблюдением и уходом среднего и младшего медицинского персонала в отделении стационара	9	диагностика
1.19	A05.23.009.001	Магнитно-резонансная томография головного мозга с контрастированием	3	диагностика
1.20	A07.30.047	Изготовление индивидуальной фиксирующей маски для конформной дистанционной лучевой терапии	3	иммобилизация
1.21	A07.30.046	Укладка пациента на КТ или КТ-симуляторе в фиксирующем устройстве, обозначение на поверхности тела пациента ориентиров для центрации пучка ионизирующего излучения	3	топометрическая подготовка
1.22	A07.30.044	Топографическое и топометрическое планирование лучевой терапии	3	топометрическая подготовка
1.23	A07.30.049	Оконтуривание первичной опухоли и критических органов (одна анатомическая зона)	3	топометрическая подготовка
1.24	A07.30.020	Дозиметрическое планирование лучевой терапии	3	расчет плана лучевой терапии
1.25	A07.30.021	Дозиметрический и радиометрический контроль лучевой терапии	3	расчет и верификация плана лучевой терапии
1.26	A07.23.001.001	Дистанционная прецизионная лучевая терапия со стереотаксическим наведением на линейном ускорителе с фокусировкой при поражении центральной нервной системы и головного мозга	3	лечение
Амбулаторный этап				
2.1	A05.23.009.001	Магнитно-резонансная томография головного мозга с контрастированием	3	диагностика
2.2	B01.038.004	Осмотр (консультация) врачом-радиотерапевтом повторный	3	осмотр
2.3	B01.027.002	Прием (осмотр, консультация) врача-онколога повторный	3	осмотр

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

№	Международное непатентованное наименование/группировочное (химическое) наименование	Способ введения	Средняя разовая доза	Частота приема в день	Продолжительность приема	Средняя курсовая доза	Единицы измерения дозы	Обоснование назначения
Стационарный этап								
1.1	Глюкокортикостероиды Дексаметазон	в/м	4 мг	2	9 дней	72	мг	Противоотечная терапия
1.2	Другие противоэпилептические препараты Левитирацетам	внутри	500 мг	2	9 дней	9000	мг	Противосудорожная терапия
1.3	Сульфонамидные диуретики Фуросемид	в/м	2 мл	1	9 дней	18	мл	Противоотечная терапия

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

№	Наименование в соответствии с Номенклатурной классификацией медицинских изделий по видам	Количество использованных медицинских изделий	Количество пациентов, получивших назначение
Стационарный этап			
1.1	Материал для позиционирования пациента термопластичный	3	88

VII. Оценка эффективности метода

19. Перечень показателей эффективности.

№	Наименование первичного критерия эффективности
1.	Увеличение локального контроля у пациентов с метастатическим поражением головного мозга не менее, чем на 20%, определяющееся по критериям RANO BM в виде полного, частичного ответа или стабилизации процесса, на основании дынных МРТ головного мозга перед каждым этапом лечения и на этапе наблюдения через 1, 3, 6 месяцев после проведения 3 этапа стажированной радиохирургии.

20. Перечень критериев дополнительной ценности.

№	Наименование вторичного критерия эффективности
1.	Снижение степени осложнений согласно критериям STCAE 5.0 перед каждым этапом лечения и на этапе наблюдения через 1, 3, 6 месяцев после проведения 3 этапа стажированной радиохирургии.

2.	Изменение состояния пациентов с использованием шкал Карновского, ECOG перед каждым этапом лечения и на этапе наблюдения через 1, 3, 6 месяцев после проведения 3 этапа стажированной радиохирургии.
----	---

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

№	Показатель эффективности	Методы оценки	Сроки оценки
1.	Увеличение локального контроля у больных с МПГМ	МРТ головного мозга с контрастным усилением	перед каждым этапом лечения и на этапах наблюдения
2.	шкала Карновского	Анкетирование пациента	перед каждым этапом лечения и на этапах наблюдения
3.	шкала ECOG	Анкетирование пациента	перед каждым этапом лечения и на этапах наблюдения

VIII. Статистика

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

Анализ результатов применения метода будет проведен в соответствии со стандартными алгоритмами вариационной статистики с помощью пакета программ Statistica 10.

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

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

Уровень значимости Альфа – 5%

Мощность(1-бета) – 90%

Критерием успеха случая принято достижение 1-годовой безрецидивной выживаемости. По данным литературы целевой показатель составляет:

- при хирургическом лечении в самостоятельном варианте 10.1% (процент «успеха» в контрольной группе),
- при стажированной 30.1 % (процент «успеха» в основной группе)

Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJ, Belanger K, Brandes AA, Marosi C, Bogdahn U, Curschmann J, Janzer RC, Ludwin SK, Gorlia T, Allgeier A, Lacombe D, Cairncross JG, Eisenhauer E, Mirimanoff RO; European Organisation for Research and Treatment of Cancer Brain Tumor and Radiotherapy Groups; National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. N Engl J Med. 2005 Mar 10;352(10):987-96. doi: 10.1056/NEJMoa043330. PMID: 15758009.

Размер выборки для каждой группы больных – 80, общий требуемый размер выборки – 160 человек.

При возможной вероятности выбывания в 10 % исследуемых клиническая апробация составит 176 человек.

Планируемое количество пациентов – 88

	2023г.	2024г.	2025г.
Планируемое количество пациентов	28	30	30

IX. Объем финансовых затрат

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

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

В составе прямых затрат учтены следующие виды расходов:

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

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

В составе косвенных затрат учтены следующие виды расходов:

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

- Затраты на общехозяйственные нужды.

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

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

- Структурный. Используется для расчета нормативов затрат на приобретение

материальных запасов, коммунальные услуги и общехозяйственные нужды.

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

перечень медицинских услуг (наименования и кратность применения);

№	Наименование медицинской услуги (МУ)	Стоимость МУ	Кратность применения	Затраты на МУ, руб.	Источник сведений о стоимости
1. Стационарный этап					
1.1	Сбор анамнеза и жалоб терапевтический	1 500,00	3	4 500,00	Фактически сложившиеся расходы в учреждении на данный вид медицинской услуги в учреждении
1.2	Измерение частоты дыхания	50,00	3	450,00	Фактически сложившиеся расходы в учреждении на данный вид медицинской услуги в учреждении
1.3	Измерение частоты сердцебиения	50,00	3	450,00	Фактически сложившиеся расходы в учреждении на данный вид медицинской услуги в учреждении
1.4	Исследование пульса	50,00	3	450,00	Фактически сложившиеся расходы в учреждении на данный вид медицинской услуги в учреждении
1.5	Измерение артериального давления на	50,00	3	450,00	Фактически сложившиеся расходы в учреждении

№	Наименование медицинской услуги (МУ)	Стоимость МУ	Кратность применения	Затраты на МУ, руб.	Источник сведений о стоимости
	периферических артериях				на данный вид медицинской услуги в учреждении
1.6	Термометрия общая	50,00	3	450,00	Фактически сложившиеся расходы в учреждении на данный вид медицинской услуги в учреждении
1.7	Измерение массы тела	50,00	3	150,00	Фактически сложившиеся расходы в учреждении на данный вид медицинской услуги в учреждении
1.8	Измерение роста	50,00	3	150,00	Фактически сложившиеся расходы в учреждении на данный вид медицинской услуги в учреждении
1.9	Взятие крови из пальца	100,00	3	300,00	Фактически сложившиеся расходы в учреждении на данный вид медицинской услуги в учреждении
1.10	Взятие крови из периферической вены	200,00	3	600,00	Фактически сложившиеся расходы в учреждении на данный вид

№	Наименование медицинской услуги (МУ)	Стоимость МУ	Кратность применения	Затраты на МУ, руб.	Источник сведений о стоимости
					медицинской услуги в учреждении
1.11	Общий (клинический) анализ крови развернутый	500,00	3	1 500,00	Фактически сложившиеся расходы в учреждении на данный вид медицинской услуги в учреждении
1.12	Анализ крови биохимический общетерапевтический	1 500,00	3	4 500,00	Фактически сложившиеся расходы в учреждении на данный вид медицинской услуги в учреждении
1.13	Общий (клинический) анализ мочи	400,00	3	1 200,00	Фактически сложившиеся расходы в учреждении на данный вид медицинской услуги в учреждении
1.14	Коагулограмма (ориентировочное исследование системы гемостаза)	4 000,00	3	12 000,00	Фактически сложившиеся расходы в учреждении на данный вид медицинской услуги в учреждении
1.15	Определение основных групп крови (А, В, 0)	400,00	3	1 200,00	Фактически сложившиеся расходы в учреждении на данный вид медицинской

№	Наименование медицинской услуги (МУ)	Стоимость МУ	Кратность применения	Затраты на МУ, руб.	Источник сведений о стоимости
					услуги в учреждении
1.16	Определение антигена D системы Резус (резус- фактор)	250,00	3	750,00	Фактически сложившиеся расходы в учреждении на данный вид медицинской услуги в учреждении
1.17	Внутримышечное введение лекарственных препаратов	200,00	27	5 400,00	Фактически сложившиеся расходы в учреждении на данный вид медицинской услуги в учреждении
1.18	Ежедневный осмотр врачом- радиотерапевтом с наблюдением и уходом среднего и младшего медицинского персонала в отделении стационара	1 700,00	9	15 300,00	Фактически сложившиеся расходы в учреждении на данный вид медицинской услуги в учреждении
1.19	Магнитно- резонансная томография головного мозга с контрастированием	12 500,00	3	37 500,00	Фактически сложившиеся расходы в учреждении на данный вид медицинской услуги в учреждении
1.20	Изготовление индивидуальной фиксирующей маски для конформной дистанционной лучевой терапии	3 500,00	3	10 500,00	Фактически сложившиеся расходы в учреждении на данный вид медицинской услуги в

№	Наименование медицинской услуги (МУ)	Стоимость МУ	Кратность применения	Затраты на МУ, руб.	Источник сведений о стоимости
1.21	Укладка пациента на КТ или КТ-симуляторе в фиксирующем устройстве, обозначение на поверхности тела пациента ориентиров для центрации пучка ионизирующего излучения	5 700,00	3	17 100,00	Фактически сложившиеся расходы в учреждении на данный вид медицинской услуги в учреждении
1.22	Топографическое и топометрическое планирование лучевой терапии	5 700,00	3	17 100,00	Фактически сложившиеся расходы в учреждении на данный вид медицинской услуги в учреждении
1.23	Оконтуривание первичной опухоли и критических органов (одна анатомическая зона)	2 900,00	3	8 700,00	Фактически сложившиеся расходы в учреждении на данный вид медицинской услуги в учреждении
1.24	Дозиметрическое планирование лучевой терапии	7 500,00	3	22 500,00	Фактически сложившиеся расходы в учреждении на данный вид медицинской услуги в учреждении
1.25	Дозиметрический и радиометрический контроль лучевой терапии	6 300,00	3	18 900,00	Фактически сложившиеся расходы в учреждении на данный вид медицинской услуги в учреждении

№	Наименование медицинской услуги (МУ)	Стоимость МУ	Кратность применения	Затраты на МУ, руб.	Источник сведений о стоимости
1.26	Дистанционная прецизионная лучевая терапия со стереотаксическим наведением на линейном ускорителе с фокусировкой при поражении центральной нервной системы и головного мозга	5 500,00	3	16 500,00	Фактически сложившиеся расходы в учреждении на данный вид медицинской услуги в учреждении
2. Амбулаторный этап					
2.1	Магнитно-резонансная томография головного мозга с контрастированием	12 500,00	3	37 500,00	Фактически сложившиеся расходы в учреждении на данный вид медицинской услуги в учреждении
2.2	Осмотр (консультация) врачом-радиотерапевтом повторный	1 000,00	3	3 000,00	Фактически сложившиеся расходы в учреждении на данный вид медицинской услуги в учреждении
2.3	Прием (осмотр, консультация) врача-онколога повторный	1 000,00	3	3 000,00	Фактически сложившиеся расходы в учреждении на данный вид медицинской услуги в учреждении

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

№	Международное непатентованное наименование	Стоимость 1 дозы, руб.	Среднее количество доз на 1 пациента, руб.	Стоимость 1 курса лечения препаратом, руб.	Количество пациентов, получающих препарат, чел.	Затраты на лекарственный препарат, руб.	Источник сведений о стоимости
1	Дексаметазон	13,20	9,00	118,80	88	10 454,40	Заклученные ГПД, по итогам проведения закупочных процедур, в соответствии с 44-ФЗ
2	Леветирацетам	40,36	9,00	363,24	88	31 965,12	Заклученные ГПД, по итогам проведения закупочных процедур, в соответствии с 44-ФЗ
3	Фуросемид	2,40	9,00	21,60	88	1 900,80	Заклученные ГПД, по итогам проведения закупочных процедур, в соответствии с 44-ФЗ

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

№	Наименование в соответствии с Номенклатурной классификацией медицинских изделий по видам	Стоимость 1 единицы	Количество	Затраты на медицинское изделие, руб.	Источник сведений о стоимости
1	Материал для позиционирования пациента термопластичный	22 330,58	3	66 991,74	Заклученные ГПД, по итогам проведения закупочных процедур, в соответствии с 44-ФЗ

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

Наименование затрат	Сумма (тыс. руб.)
1. Затраты на оплату труда с начислениями на выплаты по оплате труда работников, непосредственно связанных с оказанием медицинской помощи по каждому протоколу клинической апробации.	127,68
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.	117,93
3. Иные затраты, непосредственно связанные с реализацией протокола клинической апробации.	
4. Затраты на общехозяйственные нужды (коммунальные услуги, расходы на содержание имущества, связь, транспорт, оплата труда с начислениями на выплаты по оплате труда работников, которые не принимают непосредственного участия в реализации протокола клинической апробации).	63,99
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.	9,92
Итого:	309,60

Год	Кол-во пациентов	Сумма, тыс. руб.
2023	28	8 668,8
2024	30	9 288,0
2025	30	9 288,0
Итого:	88	27 244,8



Генеральный директор

Дата

М.П.

Кит О.И.

Проект индивидуальной регистрационной карты наблюдения пациента в рамках клинической апробации метода: «Стажированная радиохирurgia крупных метастатических очагов у пациентов старше 18-и лет с вторичным злокачественным новообразованием головного мозга и мозговых оболочек (МКБ10: С79.3) для лечения с целью повышения локального контроля по сравнению с микрохирургическим удалением опухоли»

ФИО пациента		
Дата рождения		
Контактные данные		
Рандомизационный номер		
№ амбулаторной карты		
№ стационарной карты		
Дата информированного согласия	подписания	
Клинический диагноз		
Дата установления диагноза		
Гистологический тип опухоли		
Сопутствующие заболевания		
Локализация опухолевого процесса	первичного	
Данные описания МРТ головного мозга перед лучевой терапией		
Анализы	Значимые отклонения от нормы	Дата
ОАК	Есть/нет	
ОАМ	Есть/нет	
БАК	Есть/нет	
Коагулограмма	Есть/нет	
Отметить особенности анализов, если таковые имеются		

Соответствие критериям включения	да/нет	
Соответствие критериям исключения	да/нет	
Визит №1: ЛЕЧЕНИЕ		
Анкетирование	Баллы	
Шкала Карновского, ECOG		
Выполнение МРТ головного мозга с внутривенным контрастным усилением в режиме 3D BRAVO	Дата выполнения	
Изготовление трехслойной стереотаксической маски с проведение топометрической СРКТ головного мозга	Дата выполнения	
Предлучевая подготовка	Дата выполнения	
Целевые структуры	Объем в см³	
Объем GTV до начала первого этапа лучевой терапии		
Дата проведения сеанса радиохирургии		
Нежелательные реакции по СТСАЕ		
Визит №2: ЛЕЧЕНИЕ		
Анкетирование	Баллы	
Шкала Карновского, ECOG	Дата выполнения	
Выполнение МРТ головного мозга с внутривенным контрастным усилением в режиме 3D BRAVO	Дата выполнения	
Изготовление трехслойной стереотаксической маски с проведение топометрической СРКТ головного мозга	Дата выполнения	
Целевые структуры	Объем в см³	
Объем GTV до начала второго этапа лучевой терапии		
Дата проведения сеанса радиохирургии		
Нежелательные реакции по СТСАЕ		
Визит №3: ЛЕЧЕНИЕ		
Анкетирование	Баллы	

Шкала Карновского, ECOG	Дата выполнения	
Выполнение МРТ головного мозга с внутривенным контрастным усилением в режиме 3D BRAVO	Дата выполнения	
Изготовление трехслойной стереотаксической маски с проведение топометрической СРКТ головного мозга	Дата выполнения	
Целевые структуры	Объем в см3	
Объем GTV до начала второго этапа лучевой терапии		
Дата проведения сеанса радиохирургии		
Нежелательные реакции по СТСАЕ		

Визит №4: Контрольное наблюдение через 1 месяц		
Дата просторного посещения		
Данные описания МРТ головного мозга		
Объем целевого метастатического очага		
RANO критерии для оценки лечения злокачественных глиом	Полный ответ	<input type="checkbox"/>
	Частичный ответ	<input type="checkbox"/>
	Прогрессирование	<input type="checkbox"/>
	Стабилизация	<input type="checkbox"/>
Нежелательные реакции по СТСАЕ		
Анкетирование	Баллы	
Шкала Карновского, ECOG		
Визит №5: Контрольное наблюдение через 3 месяца		
Дата просторного посещения		
Данные описания МРТ головного мозга		

Объем целевого метастатического очага		
RANO критерии для оценки лечения злокачественных глиом	Полный ответ	<input type="checkbox"/>
	Частичный ответ	<input type="checkbox"/>
	Прогрессирование	<input type="checkbox"/>
	Стабилизация	<input type="checkbox"/>
Нежелательные реакции по СТСАЕ		
Анкетирование	Баллы	
Шкала Карновского, ECOG		
Визит №6: Контрольное наблюдение через 6 месяцев		
Дата просторного посещения		
Данные описания МРТ головного мозга		
Объем целевого метастатического очага		
RANO критерии для оценки лечения злокачественных глиом	Полный ответ	<input type="checkbox"/>
	Частичный ответ	<input type="checkbox"/>
	Прогрессирование	<input type="checkbox"/>
	Стабилизация	<input type="checkbox"/>
Нежелательные реакции по СТСАЕ		
Анкетирование	Баллы	
Шкала Карновского, ECOG		

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

ул.14-я линия, 63 г. Ростов-на-Дону, 344037
тел.253-81-90, тел./ факс: (863)300-30-05,
e-mail: onko-sekretar@mail.ru
ОКПО 01966791, ОГРН 1026104161423
ИНН/КПП 6167034142/616701001

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

20.02.2023 № 177
на № _____ от _____

СОГЛАСИЕ НА ОПУБЛИКОВАНИЕ ПРОТОКОЛА КЛИНИЧЕСКОЙ АПРОБАЦИИ

Федеральное государственное бюджетное учреждение Национальный медицинский исследовательский центр онкологии Министерства здравоохранения Российской Федерации подтверждает свое согласие на публикацию протокола клинической апробации: «Стажированная радиохирургия крупных метастатических очагов у пациентов старше 18-и лет с вторичным злокачественным новообразованием головного мозга и мозговых оболочек (МКБ10: C79.3) для лечения с целью повышения локального контроля по сравнению с микрохирургическим удалением опухоли».

Генеральный директор



О.И. Кит

Дата _____ ФИО больного (ой) _____

История болезни № _____ Амб. Карта № _____ До

(после) операции _____

Шкала Карновского

	Активность	%
	Практически здоров: жалоб нет; признаков заболевания нет	100
Сохранена нормальная ежедневная активность; медицинская помощь не требуется	Сохранена нормальная ежедневная активность; незначительная выраженности заболевания	90
	Нормальная ежедневная активность поддерживается с усилием; умеренная степень выраженности проявлений заболевания	80
	Способен себя обслужить; не способен поддерживать нормальную ежедневную активность или выполнять активную работу	70
Утрата трудоспособности, возможно проживание в домашних условиях; большей частью способен себя обслужить; требуется уход в различном объеме	Большой частью способен себя обслужить, однако в отдельных случаях нуждается в уходе	60
	Частично способен себя обслужить, частично нуждается в уходе, часто требуется медицинская помощь	50
	Не способен себя обслуживать, требуются специальный уход и медицинская помощь	40
	Не способен себя обслуживать, показана госпитализация, хотя непосредственная угроза для жизни отсутствует	30
Не способен себя обслужить, требуется госпитальная помощь; возможна быстрая прогрессия заболевания	Тяжелое заболевание: необходима госпитализация, необходима активная поддерживающая терапия	20
	Терминальный период: быстро прогрессирующий фатальный процесс	10
	Смерть	0

- **ECOG 0** — это означает полную активность пациента. Он может выполнять все те же функции, что и до начала развития злокачественной патологии. По шкале Карновского этот параметр будет расцениваться на 90-100 процентов.
- **ECOG 1** — это указывает на отсутствие способности к выполнению тяжелого физического труда. Человек предрасположен к легкой или сидячей работе (70-80%).
- **ECOG 2** — осуществляется амбулаторная терапия. Еще сохраняется способность к самостоятельному обслуживанию. Большую часть бодрствования больной проводит лежа (50-60% по индексу Карновского).
- **ECOG 3** — отмечаются ограниченные возможности пациента. 50 процентов времени он находится в вертикальном положении (30-40%).
- **ECOG 4** — присваивается инвалидность. Отсутствует способность самостоятельно себя обслуживать. По Карновскому этот параметр составляет 10-20%.