

**Заявление
о рассмотрении протокола клинической аprobации**

1.	Наименование федеральной медицинской организации, научной или образовательной организации, осуществляющей деятельность в сфере охраны здоровья, являющейся разработчиком протокола клинической аprobации	Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации
2.	Адрес места нахождения организации	117198, г. Москва, ул. Саморы Машела, д. 1
3.	Контактные телефоны и адреса электронной почты	телефон (495) 937-50-24, факс (495) 664-70-90 info@fnkc.ru
4.	Название предлагаемого для клинической аprobации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации	Клиническое применение метода поиска герминальных мутаций для улучшения результатов терапии экстракраниальных злокачественных рабдоидных опухолей у детей
5.	Число пациентов, необходимое для проведения клинической аprobации	Всего 30 пациентов, в том числе: в 2015 г. (4 мес.) – 4 пациентов, в 2016 г. – 13 пациентов, в 2017 г. – 13 пациентов.

Приложение:

1. Протокол клинической аprobации на 24 л.
2. Индивидуальная регистрационная карта наблюдения пациента в рамках клинической аprobации на 2 л.
3. Согласие на опубликование протокола клинической аprobации на официальном сайте Министерства в сети «Интернет» на 1 л.

Руководитель организации

Генеральный директор Румянцев А.Г.

(должность, ф.и.о., подпись)

"14" августа 2015 г.

**Протокол клинической аprobации
метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации
«Клиническое применение метода поиска герминальных мутаций для
улучшения результатов терапии экстракраниальных злокачественных
рабдоидных опухолей у детей»**

Идентификационный №_____
Дата «14» августа 2015 г.

I. Паспортная часть

1. Название предлагаемого к проведению клинической аprobации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (далее – метод). Клиническое применение метода поиска герминальных мутаций для улучшения результатов терапии экстракраниальных злокачественных рабдоидных опухолей у детей.

2. Наименование и адрес федеральной медицинской организации, разработавшей протокол клинической аprobации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (далее – протокол клинической аprobации). ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России. Адрес: 117198, г. Москва, ул. Саморы Машела, д. 1.

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

- Румянцев Александр Григорьевич, генеральный директор.
- Каракунский Александр Исаакович, заместитель генерального директора.
- Новичкова Галина Анатольевна, заместитель генерального директора.
- Варфоломеева Светлана Рафаэлевна, заведующая отделом клинической онкологии.
- Качанов Денис Юрьевич, заведующий отделением клинической онкологии.

II. Обоснование клинической аprobации метода

4. Аннотация метода. Злокачественные рабдоидные опухоли (ЗРО) представляют собой группу высоко агрессивных новообразований, развитие которых наблюдается, преимущественно, у детей первых двух лет жизни (F. Bourdeautetal, 2008; R. Kodet, etal, 1991). Частота встречаемости крайне невелика, в США ежегодная заболеваемость среди детей до 15 лет составляет 0,19 случаев на миллион среди опухолей почек, 0,89 на миллион среди опухолей ЦНС, 0,32 случая на миллион среди опухолей других локализаций (Bethesdaetal, 2008).

В основе механизма онкогенеза в случае развития рабдоидных опухолей независимо от локализации процесса лежит инактивирующая мутация гена-супрессора опухолевого роста *SMARCB1* (*hSNF5/INI1*), данный ген располагается в локусе 11.2 на длинном плече 22 хромосомы (22q11.2) (I. Versteege et al, 1998; J. Biegel et al, 1999; R. Leeetal, 2012). 85% рабдоидных опухолей имеют те или иные мутации в пределах 9 экзонов данного гена, при этом мутации могут быть как соматические, так и иметь герминогенную природу. Открытие наличия герминальных мутаций *SMARCB1* у детей, страдающих рабдоидными опухолями, послужило основой для выделения, так называемого, синдрома «предрасположенности к развитию рабдоидных опухолей» (N. Sevenetetal, 1999). Схожесть морфологической, иммуногистохимической картины, а также высокая частота обнаружения инактивирующих мутаций гена *hSNF5/INI1* в клетках новообразований позволили рассматривать опухоли различных локализаций (ЦНС – атипичная тератоид-рабдоидная опухоль; почки – рабдоидная опухоль почки; мягкие ткани – экстракраниальные экстраренальные рабдоидные опухоли) как отдельную нозологическую группу (J. Haas, 1980).

Микроскопически опухоль представлена полигональными (многоугольными) клетками с эозинофильной эксцентрично расположенной цитоплазмой. Характеризуется высоким пролиферативным индексом. Клетки положительны к виментину, в большинстве своем к цитокератину и EMA (R. Kodet, etal, 1991, J. Fanburg-Smith et al, 1998). Отличительной чертой является тотальная потеря ядерной экспрессии INI1, с обязательным наличие внутреннего позитивного контроля, например, в клетках эндотелия сосудов (R. Kodet, etal, 1991).

Экстракраниальные злокачественные рабдоидные опухоли (ЭЗРО) отличаются крайне плохим прогнозом для жизни. Отсутствие онкологической настороженности, редкость заболевания, скучность клинической симптоматики на ранних стадиях и агрессивный рост образования приводят к постановке диагноза и началу лечения уже при распространенных стадиях процесса, большинство пациентов погибает в первые 12 месяцев от момента постановки диагноза (A. Trobaugh-Lotrarioetal, 2012). Несмотря на это, описаны случаи длительной бессобытийной выживаемости в данной когорте больных (D. Kachanovetal, 2014, A. Fabre et al, 2004).

Основные подходы лечения пациентов с ЗРО основаны на использовании интенсивной цикловой полихимиотерапии (использование антрациклиновых антибиотиков, алкилирующих агентов, препаратов платины) на фоне сниженного тайминга между курсами химиотерапии до 14 дней. Данная интенсификация терапии направлена на подавление возможности развития вторичной резистентности к цитостатическим агентам опухолевыми клетками. Ведущая роль, помимо химиотерапии, отводится хирургическому лечению, при чем радикальность оперативного вмешательства напрямую коррелирует с выживаемостью (R. Kodet, et al, 1991; K. Kerl et al, 2013, R. Horazdovsky, 2013). Опции лучевой терапии, особенно при невозможности радикального удаления новообразования, широко используются в терапии рабдоидных опухолей (I.

Sultan, 2010), однако проблема данного метода заключается в возрастном пике заболеваемости - ЭЗРО зачастую поражают детей до 2-летнего возраста, ввиду чего опции лучевой терапии обсуждаются индивидуально для каждого ребенка. За последние годы ведется большое количество исследований, направленных на разработку таргетных препаратов, способных воздействовать на звенья сигнальных путей, запускаемых «поломкой» гена *SMARCB1*(Bourdeaut F et al, 2007, Huang C et al, 2006).

5. Актуальность метода для здравоохранения, включая организационные, клинические и экономические аспекты. ЭЗРО являются редкими опухолями, имеющими крайне агрессивное течение и ассоциированными с плохим прогнозом. На данный момент результаты лечения ЭЗРО выглядят удручающие, однако единичные случаи длительной бессобытийной выживаемости, тем не менее, встречаются в мировой литературе. В виду редкости данных опухолей необходимо проведение международных мультицентровых исследований для оптимизации схем лечения, а также поиска новых, таргетных, препаратов, способных улучшить прогноз для пациентов с ЭЗРО. Пациентам с ЭЗРО, а также членам их семей в случае подтверждения диагноза, показано проведение исследования образцов периферической крови с целью выявления наличия герминалных мутаций в гене *SMARCB1*. Это является важным при планировании последующих беременностей, учитывая возможность течения семейной формы заболевания, а также настороженность по развитию ЭЗРО.

Данные меры способствуют снижению прямых затрат бюджета на лечение пациентов с рабдоидными опухолями в том числе и за счет профилактических мер.

6. Новизна метода и (или) отличие его от известных аналогичных методов. Учитывая редкость ЭЗРО стандартные рекомендации по лечению данной группы злокачественных новообразований в РФ отсутствуют. Впервые в РФ в нашем Центре были разработаны практические рекомендации по диагностике и ведению детей с ЭЗРО: определение объема первичного обследования, оптимизация терапии путем внедрения дозо-интенсивного режима полихимиотерапии с сокращенным временным интервалом между курсами химиотерапии до 14 дней с целью снижения вероятности развития резистентности опухолевых клеток к проводимой терапии.

Впервые в РФ в нашем Центре внедрена в рутинную клиническую практику оценка статуса гена *SMARCB1* с целью выявления герминалных мутаций у пациента и членов семьи (родители, сиблинги). В рамках клинической апробации данный метод может быть внедрен в широкую практику.

Радикальные отличия предлагаемого метода:

- Возможность оптимизации терапии за счет индивидуализации интенсивности химиотерапии.

Метод сравнения:

- Применение полихимиотерапии со стандартной дозировкой препаратов без генетической диагностики.

7. Краткое описание и частота известных и потенциальных рисков применения метода для пациентов, если таковые имеются, и прогнозируемых осложнений. В Великобритании пациенты со ЗРО почек проходили лечение согласно протоколам лечения нефробластомы UKW2 и UKW3, которые включали в себя комбинацию винкристина, дактиномицина и доксорубицина. Общая выживаемость в группе из 21 пациента составила 35%. Все случаи смерти были зарегистрированы в течение 13-ти месяцев после постановки диагноза. Выжило 2 пациента с I стадией; 3 пациента с III стадией погибли. Четыре из девяти пациентов с III стадией выжили. Из 7 пациентов с IV стадией заболевания выжил только один. Двум пациентам из группы пациентов с III стадией проводилась лучевая терапия. Один пациент с ЗРО почки IV стадии по-прежнему жив спустя 10 лет после диагностирования опухоли. После первичной нефрэктомии ему проводилась интенсивная химиотерапия винкристином (2 мг/кв.м.), карбоплатином (500 мг/м²), эпирюбицином (100 мг/кв.м.) и этопозидом (300 мг/кв.м.). Курсы лечения были заменены на схему, включающую винкристин (2 мг/кв.м.), ифосфамид (7,5 г/кв.м.) и дактиномицин (1,8 мг/кв.м.). Данный интенсивный режим сопровождался поддерживающей терапией с применением этопозида перорально.

В литературе представлено довольно мало клинических данных о пациентах с ЭЗРО. В ретроспективном анализе исследования IRSIII только 26 случаев из 3000 были сопоставимы с диагнозом «рабдоидная опухоль». У 26 пациентов опухоли были локализованы на конечностях, в мягких тканях туловища, забрюшинном пространстве, брюшной полости и тазе. Только 5 из 26 пациентов выжили в период от 2-х до 13-ти лет (R. Kodet, et al, 1991). В тот же промежуток времени 22 ребенка с экстракраниальными/экстравенальными рабдиодными опухолями получали терапию в рамках британских исследований UKW2 и UKW3. Из этих пациентов выжил только один – он получал лечение с применением винкристина, этопозида, эпирюбицина, дактиномицина, ифосфамида и карбоплатина. Следует отметить, что в период проведения исследований невозможно было провести гистопатологическую оценку статуса гена *SMARCB1*.

В докладе экспертов из Детской больницы Лос-Анджелеса также упоминаются девять пациентов с экстракраниальными/экстравенальными рабдиодными опухолями. Спустя 26, 33 и 104 месяца после постановки диагноза у трех из девяти пациентов был констатирован полный ответ. Период времени до начала прогрессирования заболевания был непродолжительным (в среднем 3,6 месяца). На протяжении 10 месяцев после постановки диагноза не было зафиксировано ни одного случая рецидива или смерти. Все выжившие проходили комбинированное лечение, включавшее химиотерапию и операцию, а 2 пациента также прошли лучевую терапию. Один из пациентов получал высокодозную химиотерапию. После развития рецидива или прогрессирования заболевания все пациенты погибли (MadiganCEetal., 2007). Подобные

неблагоприятные результаты в еще более крупных исследованиях экстракраниальных рабдоидных опухолей были упомянуты Бордо и соав. (Bourdeaut F et al, 2007).

Известные и потенциальные риски исследования не превышают существующих в общеклинической практике и соответствуют интенсивности проводимой терапии.

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. Madigan CE, Armenian SH, Malogolowkin MH, Mascarenhas L. Extracranial malignant rhabdoid tumors in childhood: the Childrens Hospital Los Angeles experience. *Cancer*. 2007 Nov 1;110(9):2061-6.

Импакт-фактор: 5.068

2. Bourdeaut F, Fréneaux P, Thuille B, Bergeron C, Laurence V, Brugières L, Vérité C, Michon J, Delattre O, Orbach D. Extra-renal non-cerebral rhabdoid tumours. *Pediatr Blood Cancer*. 2008 Sep;51(3):363-8.

Импакт-фактор: 2.386

3. Sultan I, Qaddoumi I, Rodríguez-Galindo C, Nassan AA, Ghandour K, Al-Hussaini M. Age, stage, and radiotherapy, but not primary tumor site, affects the outcome of patients with malignant rhabdoid tumors. *Pediatr Blood Cancer*. 2010 Jan;54(1):35-40.

Импакт-фактор: 2.386

4. Kodet R, Newton WA Jr, Sachs N, Hamoudi AB, Raney RB, Asmar L, Gehan EA. Rhabdoid tumors of soft tissues: a clinicopathologic study of 26 cases enrolled on the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study. *Hum Pathol*. 1991 Jul;22(7):674-84.

Импакт-фактор: 2.769

5. Kerl K, Holsten T, Frühwald MC. Rhabdoid tumors: clinical approaches and molecular targets for innovative therapy. *Pediatr Hematol Oncol*. 2013 Oct;30(7):587-604.

Импакт-фактор: 1.096

6. Fanburg-Smith JC, Hengge M, Hengge UR, Smith JS Jr, Miettinen M. Extrarenal rhabdoid tumors of soft tissue: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 18 cases. *Ann Diagn Pathol*. 1998 Dec;2(6):351-62.

Импакт-фактор: 1.177

7. Kachanov D, Teleshova M, Kim E, Dobrenkov K, Moiseenko R, Usyckina A, Filin A, Semenkov A, Mitrofanova A, Konovalov D, Shamanskaya T, Novichkova G, Varfolomeeva S. Malignant rhabdoid tumor of the liver presented with initial tumor rupture. *Cancer Genet.* 2014 Sep;207(9):412-4.

Импакт-фактор: 2.975

8. Eaton KW, Tooke LS, Wainwright LM, Judkins AR, Biegel JA. Spectrum of SMARCB1/INI1 mutations in familial and sporadic rhabdoid tumors. *Pediatr Blood Cancer.* 2011 Jan;56(1):7-15.

Импакт-фактор: 2.386

9. Seeringer A, Bartelheim K, Kerl K, Hasselblatt M, Leuschner I, Rutkowski S, Timmermann B, Kortmann RD, Koscielniak E, Schneppenheim R, Warmuth-Metz M, Gerß J, Siebert R, Graf N, Boos J, Frühwald MC. Feasibility of intensive multimodal therapy in infants affected by rhabdoid tumors - experience of the EURHAB registry. *Klin Padiatr.* 2014 May;226(3):143-8.

Импакт-фактор: 1.900

10. Versteege I, Sévenet N, Lange J, Rousseau-Merck MF, Ambros P, Handgretinger R, Aurias A, Delattre O. Truncating mutations of hSNF5/INI1 in aggressive paediatric cancer. *Nature.* 1998 Jul 9;394(6689):203-6.

Импакт-фактор: 42.351

9. Иные сведения, связанные с разработкой метода. Нет. Все сведения представлены выше.

III. Цели и задачи клинической апробации

10. Детальное описание целей и задач клинической апробации. Цель – улучшение качества оказания специализированной медицинской помощи детям, страдающим экстракраниальными рабдоидными опухолями за счет внедрения предшествующей генетической диагностики.

Задачи:

1. Показать эффективность диагностического алгоритма для пациентов с подозрением на экстракраниальные рабдоидные опухоли на основании генетических маркеров.

2. Показать практическую эффективность метода поиска герминальных мутаций у пациентов с ЗРО.

3. Улучшить результаты противоопухолевой терапии и хирургического лечения после проведенной генетической диагностики.

IV. Дизайн клинической апробации

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

рамках протокола клинической аprobации будет внедрен стандартизованный подход лечения пациентов со ЗРО. Основу данного подхода будет составлять дозо-интенсивная полихимиотерапия, включающая комбинации следующих цитостатических препаратов: винкристин, доксорубицин, дактиномицин, циклофосамид, карбоплатин, ifosfamide. Следует отметить, что все указанные препараты зарегистрированы в РФ и длительное время используются в практике детской онкологии в нашей стране. Особенностью подхода будет использование режима химиотерапии с уменьшенным периодом между курсами терапии (начало курса на 14, а не на 21 день). Кроме того, с учетом медианы возраста на момент постановки диагноза ЭЗРО большинство пациентов будут получать интенсивную терапию в возрасте первых двух лет жизни, включая группу детей первого года жизни и даже первых месяцев жизни, которым также планируется проведение терапии без снижения интенсивности.

Учитывая все вышесказанное, внедрению методики предшествовал детальный анализ токсичности проводимой полихимиотерапии как на основании изучения литературных данных, так и путем анализа собственных наблюдений. Опыт Европейского регистра рабдоидных опухолей свидетельствует о возможности применения интенсивной цикловой полихимиотерапии, а в ряде случаев и лучевой терапии у детей с ЭЗРО. Использование интенсивной полихимиотерапии сопровождалось обратимой гематологической токсичностью при приемлемом профиле органной токсичности (Seeringer A., et al, 2014) . Наш собственный опыт также свидетельствует о возможности значительной интенсификации терапии у детей первого года жизни с ЭЗРО (Kachanov D., et al, 2014).

12. Описание дизайна клинической аprobации должно включать в себя:

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

В ходе клинической аprobации будут оцениваться следующие параметры:

- Клинические характеристики заболевания.
- Семейный анамнез.
- Наличие герминалных мутаций в гене *SMARCB1* у пациента, родителей и сиблиングов методом секвенирования ДНК и методом микроматричного хромосомного анализа.
- Профиль токсичности проводимой терапии.
- Общая, бессобытийная, безрецидивная выживаемость.

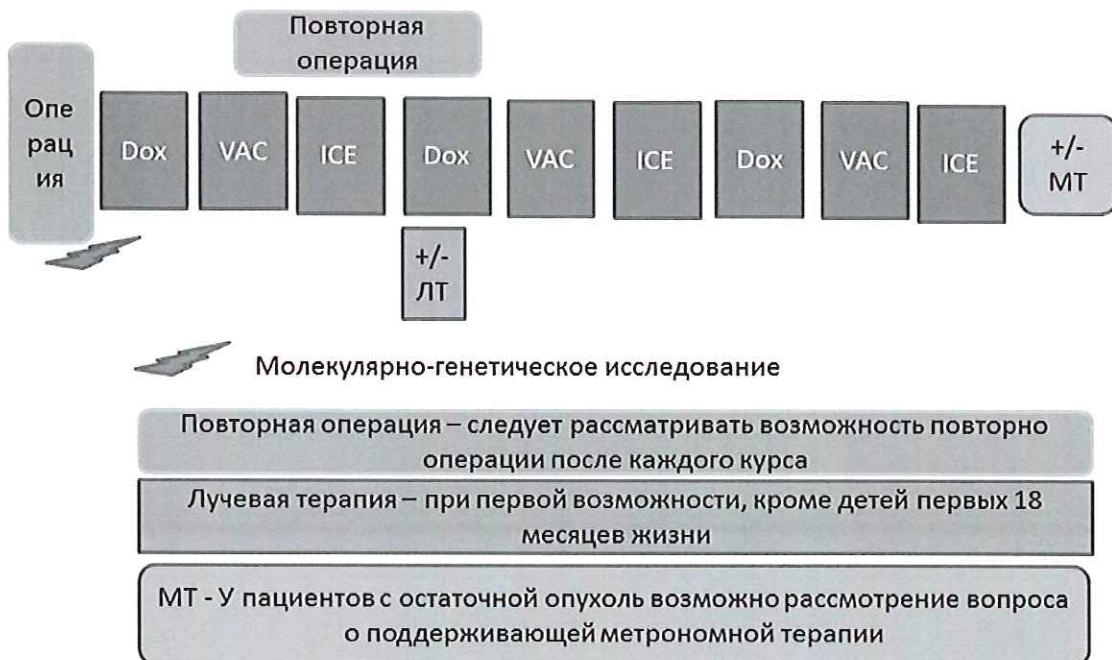
12.2 Описание дизайна клинической аprobации с графической схемой (этапы и процедуры, а также сроки и условия из проведения, иное). В рамках протокола клинической аprobации планируется проведение следующих лечебно-диагностических мероприятий

- Инициальная диагностика по стандартному алгоритму

- Инициальная операция в объеме удаления или биопсии образования
 - Гистологическое исследование с целью подтверждения диагноза ЗРО.
- Обязательным является проведение иммуногистохимического исследования для подтверждения потери ядерной экспрессии белка SMARCB1.
- Молекулярно-генетическое исследование, направленное на поиск герминальных мутаций в гене *SMARCB1*.
 - Интенсивная цикловая полихимиотерапия альтернирующими курсами DOX, VAC, ICE. Суммарно 9 курсов терапии.
 - Отсроченная операция рассматривается у всех пациентов при наличии остаточной опухоли
 - У пациентов в возрасте старше 18 месяцев показано проведение дистанционной лучевой терапии на ложе первичной опухоли. У пациентов в возрасте < 18 месяцев показания к проведению лучевой терапии рассматриваются индивидуально.
 - У пациентов с наличием остаточной нерезектабельной опухоли на момент окончания терапии возможно проведение метрономной терапии.

Детальное описание протокола представлено в следующем разделе.

Дизайн протокола клинической апробации



12.3 Описание метода, инструкции к его проведению.

Инициальная диагностика

Базовое обследование:

- Полная история болезни пациента.
- Медицинский осмотр.

- Вес, рост и площадь поверхности тела и пубертатный статус.
- Состояние по шкале Лански.
- Общий анализ крови (ОАК) и биохимический анализ сыворотки (электролиты, функциональная проба печени, тестирование функции почек).
- Группа крови.
- Вирусный статус после трансфузационной терапии (гепатит А, В и С, ВИЧ, ЦМВ, парвовирус В19).
- Расчет скорости клубочковой фильтрации (СКФ) или, если возможно, измерение СКФ.
- Анализ мочи: белок, микроглобулин- α 1, креатинин, фосфаты, тубулярная функция почек.

Первичное определение стадии:

- Визуализация первичной опухоли: УЗИ и МРТ с измерением объема опухоли;
- Костная система: по возможности провести ПЭТ-КТ или же остеосцинтиграфии, МРТ участков, вызывающих подозрение при сканировании костей;
- Люмбальная пункция только при неврологических синдромах или подозрение на интракраниальное распространение опухоли.

Рекомендуется, чтобы визуализация проводилась менее чем за 28 дней до начала лечения. Требуется указание размеров опухоли. Данные будут рассматриваться централизованно.

Обследование перед началом лечения

Рекомендуются следующие обследования перед началом лечения (в пределах 14 дней):

- Физический осмотр.
- Вес, рост и площадь поверхности тела.
- Состояние по шкале Лански.
- Документация о дозах стероидов (если назначались) и любой гормонозаместительной терапии, противоэпилептической терапии или другом медикаментозном лечении, влияющим на поведение.
- Общий анализ крови (ОАК) и биохимический анализ сыворотки (электролиты, функциональная проба печени, тестирование функции почек).
- ЭКГ, Эхо-КГ, аудиометрия.
- Генетическое обследование всех пациентов с гистологически верифицированной ЭЗРО не зависимо от возраста (статус гена *SMARCB1*).

В дополнение к этому, пациент/родители должны быть проинформированы обо всех аспектах любой терапии, включая обследования и все нормативные требования для информированного согласия. Письменное информированное согласие должно быть получено от обоих родителей (и от пациента, если это целесообразно) до начала лечения.

Перед каждым запланированным курсом химиотерапии

Проведенная в день 1 перед каждым циклом или в пределах 72 часов перед днем 1:

- Документация о сопутствующих препаратах (особенно использование стероидов, дозировка и продолжительность применения в течение и после лучевой терапии)
 - Физический осмотр, неврологическое обследование, основные физиологические показатели, рост, вес (процентили)
 - Состояние по шкале Лански
 - ОАК и биохимический анализ сыворотки
 - Визуализация (при необходимости)
 - ЭКГ и эхокардиограмма перед применением блоков, содержащих антрациклические антибиотики
 - Тяжелые побочные эффекты будут оцениваться в соответствии с Критериями общей терминологии неблагоприятных явлений в течение лечения на постоянной основе.

Если цикл химиотерапии откладывается, только ОАК должен проводиться каждую неделю или за 72 часа до того дня, когда начнется лечение. Физический осмотр, включая неврологическое обследование, основные физиологические показатели, вес, оценку степени неврологической деятельности, должен быть проведен повторно в день фактического получения дозы (или за 72 часа до этого дня), если день получения дозы отложен более, чем на две недели.

- Рекомендуется МРТ всего тела у всех пациентов, чтобы исключить наличие многоочаговой рабдоидной опухоли. Если это невозможно, настоятельно рекомендуется проводить перечисленные ниже визуализирующие исследования. У пациентов со злокачественной рабдоидной опухолью мягких тканей или рабдоидной опухолью почек этот контроль может проводиться при помощи эхографических методов, но рекомендуется использовать МРТ.
- Эхокардиографическое обследование рекомендуется проводить перед каждым элементом, содержащим антрациклические антибиотики.
- В случае прогрессирования опухоли следует рассмотреть визуализацию других локализаций и потенциальные участки поражения из-за возможного синдрома предрасположенности к рабдоидным опухолям

Хирургический подход к пациентам с рабдоидной опухолью почки

Хирург должен получить всю необходимую информацию о размере опухоли, точной локализации, связи с крупными кровеносными сосудами, потенциальном наличии опухолевого тромбоза и поражении прилежащих органов.

ЗРО почек

Выбор хирургического доступа:

Чрезбрюшной доступ может являться обязательным условием. Сам разрез (поперечный, или в верхнем отделе брюшной полости, или подрёберный) определяется на усмотрение конкретного хирурга.

Осмотр брюшной полости:

Следует провести осмотр брюшной полости до удаления опухоли, чтобы осмотреть все метастатические очаги, например, в печени, лимфатических узлах и брюшной полости. Все видимые очаги, которые могут быть легко иссечены, должны быть удалены. Неоперабельные очаги поражения должны быть взяты на биопсию, а их местоположение - обозначено. Так как полная резекция является наиболее важным прогностическим фактором, основной задачей хирурга должно быть удаление видимой опухоли. При неоперабельной опухоли нужно провести биопсию.

Особые примечания:

Нефрэктомия:

Ввиду агрессивной природы рабдоидных опухолей почек не рекомендуются операции с сохранением тканей. Таким образом, нефрэктомия является наиболее предпочтительным хирургическим подходом. Сначала должна быть лигирована почечная артерия, чтобы предотвратить набухание опухоли и ее разрыв. Только в случае обширной инфильтрации прилегающих тканей раннее лигирование почечных сосудов может быть трудным и может увеличить риск разрыва опухоли. В таких случаях нужно провести мобилизацию опухоли из окружающих тканей.

Поражение почечных вен и полой вены:

В случаях интраваскулярного распространения опухоли в прилегающие вены, особенно в полую вену (что видно на предоперационных снимках), проведение интраоперационного исследования этих сосудов является обязательным. Тромб, обусловленный опухолью, должен быть удален. Особое внимание должно быть уделено тому, чтобы не вызвать компрессию полой вены в ходе хирургической операции. В особых случаях при обширной инфильтрации полой вены следует рассмотреть все преимущества и недостатки хирургии и локальной лучевой терапии.

Надпочечники и мочеточник

При поражении почки надпочечники должны быть сохранены *in situ*, не следует их удалять. Мочеточник должен быть удален как можно ближе к мочевому пузырю.

Лимфоузлы:

Оперативное удаление лимфоузлов является обязательным. Лимфоузлы, расположенные близко к воротам почки, и параортальные лимфоузлы должны быть удалены, даже если макроскопически они кажутся здоровыми.

Разрыв опухоли:

В случае разрыва опухоли следует точно указать в документах ее анатомическое местоположение и потенциальное распространение в пределах

операционного поля. Инфильтрации прилегающих тканей, пораженные лимфоузлы, макроскопические и микроскопические остатки, а также макроскопические разрывы опухоли должны быть подробно описаны.

Полихимиотерапия

Рекомендации для стандартизированной терапии, которые были созданы на основе современной литературы, опыта исследователей и информации, взятой из исследований по оптимизации терапии нефробластомы высокого риска, сарком мягких тканей и злокачественных опухолей головного мозга у младенцев и детей.

Курс с доксорубицином (DOX)

Схема курса:

Доксорубицин $37,5 \text{ мг}/\text{м}^2$ в/в за 24 часа, 1-2 дни. Кумулятивная курсовая доза $60 \text{ мг}/\text{м}^2$.

Курс с ифосфамидом, карбоплатином и этопозидом (ICE)

Схема курса:

Ифосфамид $2000 \text{ мг}/\text{м}^2$ в/в за 3 часа 1-3 дни. Кумулятивная курсовая доза $6000 \text{ мг}/\text{м}^2$.

Карбоплатин $500 \text{ мг}/\text{м}^2$ в/в за 1 час, 1 день. Кумулятивная курсовая доза $500 \text{ мг}/\text{м}^2$.

Этопозид $100 \text{ мг}/\text{м}^2$ в/в за 3 часа 1-3 дни. Кумулятивная курсовая доза $300 \text{ мг}/\text{м}^2$.

Курс с винкристином, циклофосфамидом и дактиномицином (VCA)

Схема курса:

Винкристин $1,5 \text{ мг}/\text{м}^2$ в/в струйно 1, 8 дни. Кумулятивная курсовая доза $3,0 \text{ мг}/\text{м}^2$.

Дактиномицин $25 \text{ мкг}/\text{кг}$ в/в медленно, 1-2 дни. Кумулятивная курсовая доза $50 \text{ мкг}/\text{кг}$.

Циклофосфан $1500 \text{ мг}/\text{м}^2$ в/в за 3 часа в 1 день. Кумулятивная курсовая доза $1500 \text{ мг}/\text{м}^2$.

Лучевая терапия:

Лучевая терапия должна быть проведена как можно раньше, но не в случае детей младше 18 месяцев.

Повторная плановая операция

В большинстве случаев во время лечения повторная плановая операция может быть необходима или эффективна в любой момент.

Кардиотоксичность:

Применение антрациклиновых антибиотиков (например, доксорубицина) является необходимым при лечении пациентов с рабдоидными опухолями.

Нежелательные явления:

В случае возникновения нежелательных явлений, серьезных негативных проявлений или других важных явлений (прогрессирование во время лечения, смерть и т.д.), соответствующие бланки должны быть немедленно направлены в регистр.

Г-КСФ:

Так как интенсивность и частота лечения крайне важны при лечении рабдоидных опухолей, поддержка Г-КСФ предпочтительнее, чем сокращение доз. Рекомендуемая доза – один раз каждый день посредством подкожной инъекции.

Поддерживающая терапия:

В случае остаточных явлений болезни в конце лечения следует рассмотреть применение поддерживающей терапии и обсудить его с координатором клинического исследования.

Метод лучевой терапии для пациентов с экстракраниальными рабдоидными опухолями

Оптимизация тайминга, дозиметрия и объем облучаемых тканей являются важными аспектами терапевтического подхода к детям с рабдоидными опухолями.

Тайминг:

1. Дети младше 18 месяцев должны получать облучение только при особых обстоятельствах
2. Дети в возрасте 18 месяцев и старше должны получать облучение как можно раньше
3. В случае первичного метастазированного заболевания лучевая терапия может быть отложена до окончания интенсивной химиотерапии (после элемента 9). При других особых обстоятельствах, таких как прогрессирующее заболевание, лучевая терапия может проводиться в любое время.
4. Для младенцев и детей младше 18 месяцев лучевая терапия может быть отложена вплоть до достижения пациентом необходимого возраста или после элемента 9.

Дети с первично метастазирующими рабдоидными опухолями могут получать облучение в более поздние отрезки времени. Современные данные по АТРО предполагают, что при опухолях с лептоменингеальной диссеминацией консервативное лечение посредством лучевой терапии может быть эффективным. Такие случаи могут напрямую рассматриваться с консультирующим специалистом по лучевой терапии.

Рекомендации по лучевой терапии ЗРО почек

Общие рекомендации

А) Показания к послеоперационной боковой лучевой терапии:

Рабдоидная опухоль почки I-III стадии (19.8 Гр для детей ≥ 12 месяцев, 10.8 Гр для пациентов < 12 месяцев).

Б) Показания к лучевой терапии всей брюшной полости:

а) Стадия III - асцит, положительный на рабдоидные клетки.

б) Предоперационный разрыв опухоли.

в) Диффузный разрыв во время операции.

г) Перитонеальный отсев.

В) Показания к лучевой терапии легких:

Легочные метастазы (12 Гр) (не для детей младше трех лет).

Г) Показания к лучевой терапии печени:

Печеночные метастазы (19.8 Гр).

Д) Показания к лучевой терапии всего головного мозга:

Метастазы головного мозга (12.6 Гр) + дополнительная доза 10.6 Гр.

Е) Показания к лучевой терапии метастазов костей:

Костные метастазы (25.2 Гр).

График и оборудование

Следует как можно скорее начать лучевую терапию, если после индукционной химиотерапии нет прогрессирующего заболевания, и возраст пациента составляет более 18 месяцев. Пациенты должны проходить облучение с использованием мегавольтного оборудования. Рекомендуется планирование 3-Д конформной лучевой терапии под визуальным контролем с помощью КТ, если критические структуры расположены близко к объему облучаемых тканей. В соответствии с Международной комиссией по радиологическим единицам измерения предписанная доза составляет 50.

Фракционирование

Введение дозы осуществляется согласно стандартному фракционированию при назначении 1.8 Гр в день 5 дней в неделю. Если лечение уже началось, не должно возникать перерывов, за исключением, когда наступают события, угрожающие жизни. Если в течение курса лечения количество лейкоцитов падает ниже 300/ μ л или количество тромбоцитов ниже 40,000/ μ л, лучевая терапия может быть отложена по усмотрению лечащего онколога до тех пор, пока данные показатели не возрастут.

Прерывание лечения: В случае прерывания лечения должны назначаться две фракции с интервалом по меньшей мере 6 часов, чтобы обеспечить завершение лечения в пределах первоначально запланированных временных рамок.

Определение объема облучаемых тканей

Объем облучаемых тканей выбирается в соответствии с изначальным объемом опухоли (макроскопический объем опухоли - МОО). КТ или МРТ сканирование, выполненные до лечения, обычно являются наиболее благоприятными методами лучевой диагностики. Клинический объем мишени

(КОМ) рассчитывается как МОО + 1 см. Предположительный объем мишени также должен отвечать особым требованиям лучевой терапии при детских онкологических заболеваниях, таким как включение всего позвоночника в поле лучевой терапии во избежание сколиоза.

Лучевая терапия flank

Проводится предоперационное КТ планирование. МОО включает почку плюс соответствующую опухоль. Медиальный край поля лучевой терапии проходит через среднюю линию, чтобы включить все позвоночные тельца на соответствующем уровне. Противоположная почка не должна быть затронута. У пациентов с опухолями, которые прорастают в контраполатеральный бок, не затрагивая противоположную почку, добавление границы в 1 см. к медиальной протяженности опухоли будет включать большие объемы противоположной здоровой почки. Следовательно, потребуется граница за телом позвонка размером не более 1 см. Поле облучения не будет распространяться в купол диафрагмы, если нет распространения опухоли. В случае положительных лимфоузлов, которые были удалены, вся длина параортальной цепи лимфоузлов будет включена в зону облучения. Рекомендуется использование техники передне-задних/задне-передних параллельно противоположных полей. Предписанная дневная доза будет составлять 1.8 Гр. Доза, направленная на более чем 1/3 противоположной почки не должна превышать 14.4 Гр. Доза, направленная на 50% не пораженной печени, не должна превышать 19.8 Гр в 11 фракциях по 1.8 Гр в течение 15 дней.

Лучевая терапия всей брюшной полости и таза

Вся брюшная полость будет являться клиническим объемом мишени. Верхняя граница поля облучения брюшной полости будет располагаться приблизительно на 1 см. выше диафрагмы. Нижняя граница поля будет располагаться внизу запирательного отверстия. Боковые границы будут расположены в 1 см за боковой брюшной стенкой. Головки бедра должны быть защищены. Для облучения всей брюшной полости рекомендуется использование техники передне-задних/задне-передних параллельно противоположных полей. Фракционирование должно составлять 19.5 Гр в 13 фракциях по 1.5 Гр в течение 17 дней для детей в возрасте 12 месяцев или старше, и 10.5 Гр для младенцев в 7 фракциях по 1.5 Гр в течение 9 дней. Когда суммарная доза составляет 20 Гр, следует обеспечить достаточную защиту почки, чтобы ограничить дозу для нее до не более чем 15 Гр.

Буст

Конформная ЛТ на ложе остаточной опухоли (downboost) может применяться для пациентов с остаточной опухолью большого объема при суммарной дозе 10.8 Гр. Необходимо применение пространственного КТ планирования. МОО будет основан непосредственно на послеоперационных КТ/МРТ снимках. Клинический объем мишени будет анатомически определяться с отступлением на 1 см вокруг МОО. Доза, направленная на более чем 1/3 противоположной почки или на резидуальную здоровую почку не должна превышать 14.4 Гр, доза, направленная на более чем 50% не пораженного участка печени не должна превышать 19.8 Гр.

Полное облучение легкого

Проводится облучение обоих легких независимо от числа и локализации метастазов. Нижний предел переднего и заднего реберно-диафрагмального синуса плевральной полости определяется боковой рентгенограммой. Нижняя граница поля облучения легкого будет находиться приблизительно на уровне тела позвонка L1. Плечевые суставы должны быть защищены. Если пациентам требуется полное облучение обоих легких и полное облучение брюшной полости, оба поля должны быть подвержены облучению одновременно. Доза полного облучения легкого составляет 15.0 Гр в 10 фракциях по 1.5 Гр в течение 12-14 дней. Расчет дозы должен быть основан на КТ-сканировании с базовой эталонной точкой планирования терапии в пределах ткани легкого (дозы прописаны в соответствии с отчетом ICRU 50); в случае расчета центрального пучка, которого следует избегать, необходимо принять во внимание поправочный коэффициент для легких). У младенцев доза облучения может быть понижена до 10.5 Гр в 7 фракциях по 1.5 Гр в течение 9 дней. Для устраниния локализованных очагов в легком, сохраняющихся спустя 2 недели после полного облучения легкого, может быть назначена хирургическая операция или дополнительное облучение 7.5 Гр в 5 фракциях.

Запланированная к исследованию доза

Дневная доза по предписаниям Международной комиссии по радиологическим единицам измерения должна оставлять 1.8 Гр, за исключением случаев с детьми младшего возраста (<3 лет) или при лечении больших объемов (напр., всего легкого или брюшного отдела).

Рекомендации по лучевой терапии экстрапаренальных, экстракраниальных опухолей, не затрагивающих ЦНС

Пациенты, которым была проведена полная резекция их первичной опухоли с отсутствием рецидивов получают 36 Гр за 20 сеансов, 1,8 Гр каждый.

Пациенты, которым была проведена полная резекция их первичной опухоли, но у которых обнаруживается микроскопическое остаточное заболевание, получают 45 Гр за 25 сеансов, 1,8 Гр каждый.

Пациенты, которым была проведена только биопсия или у которых наблюдается макроскопическое остаточное заболевание, назначают 50,4 Гр за 28 сеансов, каждый 1,8 Гр.

Временной режим лучевой терапии

Как было указано, лучевая терапия может быть начата спустя 4 цикла химиотерапии. Химиотерапия может осуществляться параллельно с лучевой терапией. Необходимо исключить химиотерапию с использованием антрациклина, если сопутствующая лучевая терапия проводится на спинном мозге или участках сердца или кишечника. Так, необходимо избегать применения доксорубицина в течение 6 недель после ЛТ. Лучевая терапия метастазов должна быть назначена после хирургической операции на метастазах (если возможно) и может быть проведена после 6-го или 7-го курса химиотерапии. Может быть выбрана комбинированная стратегия лечения,

например, хирургическая операция метастазов может быть назначена после местной ЛТ.

Для пациентов, которым требуется временное прекращение лучевой терапии, расписание будет изменено. В целом, для компенсации неизбежных пропусков, пациенты будут получать лечение дважды в день с временным интервалом между сеансами в 6 часов для того чтобы сохранить общую продолжительность лечения, как и было предусмотрено. Для маленьких детей, которым для проведения ЛТ требуется общая анестезия, интервалы между сеансами должны быть спланированы в индивидуальном порядке.

Полное облучение легкого

Оба легких облучаются независимо от числа и расположения метастазов. Нижняя протяженность переднего и заднего реберно-диафрагмального синуса плевральной полости определяется латеральной радиографией. Нижняя граница поля облучения легкого будет находиться приблизительно на уровне L1 тела позвонка. Плечевые суставы должны быть защищены. Если пациенту требуется полное облучение легкого и брюшной полости, оба поля должны облучаться одновременно. Доза облучения целого легкого составляет 15.0 Гр за десять сеансов по 1.5 Гр на протяжении более чем 12-14 дней. Расчет дозы должен основываться на КТ сканировании с контрольной точкой в пределах легочной ткани; в случае расчета центрального пучка, которого следует избегать, должен быть рассмотрен поправочный фактор). У детей он может быть сокращен до 10.5 Гр за 7 сеансов по 1.5 Гр в течение более 9 дней. Для устраниния локализованных очагов в легком, сохраняющихся спустя 2 недели после полного облучения легкого, может быть назначена хирургическая операция или дополнительное облучение 7.5 Гр за 5 сеансов.

Облучение печени

Вся печень целиком должна быть включена в поле облучения только, если поражение печени носит диффузионный характер (19.8 Гр, 11 сеансов). У младенцев доза облучения составляет 15 Гр, 10 сеансов по 1.5 Гр. В случаях отдельных очагов, эти метастатические очаги поражения должны облучаться с краем в 2 см. Дополнительная очаговая доза облучения составляет от 5.4 Гр до 10.8 Гр и может осуществляться на ограниченных объемах. Доза на верхний полюс оставшейся почки должна контролироваться.

Облучение мозга

У пациентов с метастазами мозга весь мозг включается в поле облучения с дозой 21.6 Гр за 12 сеансов по 1.8 Гр. Очаговая доза облучения в 10.8 Гр необходима при отдельных очагах метастазов. Для пациентов с менее, чем 3 очагами поражения может быть назначена ограниченная по объему очаговая доза в 10.8 Гр за 6 сеансов с использованием МРТ или стереотаксической лучевой терапии.

Облучение костей

У пациентов с костными метастазами МОО определяется как очаг поражения, обнаруженный при соответствующей визуализации, которая может включать Тс – сцинтиграфию, обзорные рентгенограммы, МРТ или КТ. КОМ будет обычно включать край клинически здоровой кости до 2 см. Более узкий край может потребоваться, если метастаз располагается рядом с концом кости. По возможности необходимо исключить ЛТ эпифиза. В случае облучения позвоночника, границы безопасности должны включать верхнюю и нижнюю части позвоночника. Доза облучения костей – 25.2 Гр за 14 сеансов по 1.8, может быть изменена при необходимости.

Облучение лимфатических узлов

Позитивные лимфоузлы, которые не были хирургически удалены, должны получать лучевую терапию в 19.8 Гр за 11 сеансов по 1.8 Гр. Группы лимфатических узлов, которые были поражены на момент постановки диагноза должны облучаться целиком. МОО будет лимфатический участок включая любые остаточные опухолевые образования после химиотерапии как определено на планировочной КТ. КОМ будет составлять 1 см края вокруг МОО.

Доза облучения мишени

Дневная доза будет составлять 1.8 Гр, за исключением маленьких детей (младше 3 лет) или при лечении больших объемов (все легкое или брюшная полость).

12.4 Ожидаемая продолжительность участия пациентов в клинической аprobации, описание последовательности и продолжительности всех периодов клинической аprobации, включая период последующего наблюдения, если таковой предусмотрен. После включения пациента в исследование длительность периода наблюдения за пациентом составляет 5 лет от момента окончания терапии.

В 2015 году планируется включить в протокол аprobации 4 пациента.

12.5. Перечень данных, регистрируемых непосредственно в индивидуальной регистрационной карте клинической аprobации метода (т.е., без записи в медицинской документации пациента) и рассматриваемых в качестве параметров, указанных в пункте 12.1. настоящего протокола клинической аprobации. Все исследуемые параметры, описанные в п. 12.1, будут фиксироваться в медицинской карте пациента.

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

13. Критерии включения пациентов.

- Возраст < 18 лет.
- Верифицированный диагноз ЗРО почки/мягких тканей.
- Подписанное добровольное информированное согласие.

14. Критерии не включения пациентов.

- Любое несоответствие критериям включения.

15. Критерии исключения пациентов из клинической аprobации (т.е., основания прекращения применения апробируемого метода).
Информированный отказ от продолжения терапии.

VI. Медицинская помощь в рамках клинической аprobации

16. Вид, форма и условия оказания медицинской помощи.

Вид медицинской помощи: медицинская помощь в рамках клинической аprobации.

Оказывается в условиях: стационарно (в условиях, обеспечивающих круглосуточное медицинское наблюдение и лечение).

Форма оказания помощи: плановая.

17. Перечень медицинских услуг (медицинских вмешательств).

- Поиск герминальных мутаций – выделения ДНК из образцов крови обследуемых, с оценкой сиквенса продуктов ПЦР. Исследование одного образца крови, включает – выделение ДНК, постановку ПЦР, оценку наличия продукта методом электрофореза в агарозном геле, очистку амплификата, постановку реакции сиквенса, очистку продукта реакции, анализ продукта на секвенаторе.
- Проведение микроматричного хромосомного анализа одного образца крови.

18. Лекарственные препараты для медицинского применения, дозировка, частота приема, способ введения, а также продолжительность приема, включая периоды последующего наблюдения; наименования специализированных продуктов лечебного питания, частота приема, объем используемого продукта лечебного питания; перечень используемых биологических материалов; наименования медицинских изделий, в том числе имплантируемых в организм человека; и иное.

- Набор для выделения ДНК.
- Набор для проведения ПЦР-диагностики.
- Набор для проведения микроматричного хромосомного анализа.

VII. Оценка эффективности

19. Перечень показателей эффективности.

- Общая выживаемость;
- Безрецидивная выживаемость;
- Бессобытийная выживаемость.

20. Перечень критериев дополнительной ценности.

- Снижение числа запущенных случаев заболевания.
- Снижение числа осложнений терапии основного заболевания.

21. Методы и сроки оценки, регистрации, учета и анализа показателей эффективности. Оценка эффективности проводимой терапии проводится после каждого четного курса (после 2, 4, 6 курса), далее после 9 курса терапии. Для оценки эффективности терапии проводится анатомическая визуализация (МРТ, КТ). В случае наличия отделенных метастазов проводится оценка эффективности терапии в ранее указанные сроки, методика оценки зависит от характера и расположения метастазов.

После окончания терапии предусмотрена оценка эффективности проводимой терапии в течение 5 лет с применением четкого диагностического алгоритма, представленного в таблице.

Возможно наблюдение в более отдаленные сроки после окончания терапии в случае согласия пациента, родителей или законных опекунов.

Наблюдение после окончания терапии

После окончания химиотерапии рекомендуют проводить обследования в соответствии со следующим планом:

	2 года после окончания терапии	3-5 лет после окончания терапии	6-10 лет после окончания терапии	Более 20 лет после окончания терапии
Физический осмотр	1 раз в 2 месяца	1 раз в полгода	1 раз в год	1 раз в год
МРТ пораженности области	каждые 3 месяца	2-4 раза в год	1 раз в год	если есть клинические проявления
КТ грудной клетки	каждые 6 месяцев	в случае проявления симптомов	в случае проявления симптомов	если есть клинические проявления
МРТ черепа	однократно, в конце лечения	только в случае предыдущей болезни	только в случае предыдущей болезни	только в случае предыдущей болезни
УЗИ органов	4 раза в год	4 раза в год	если есть	если есть

	2 года после окончания терапии	3-5 лет после окончания терапии	6-10 лет после окончания терапии	Более 20 лет после окончания терапии
брюшной полости			<i>клинические проявления</i>	<i>клинические проявления</i>
Рост, вес, пубертатное состояние	<i>каждые 6 месяцев</i>	<i>1 раз в полгода</i>	<i>1 раз в год</i>	<i>индивидуально</i>
ОАК	<i>1 раз в 2 месяца</i>	<i>1 раз в полгода</i>	<i>1 раз в год</i>	<i>1 раз в год</i>
Функция почек	<i>1 раз в 2 месяца</i>	<i>1 раз в полгода</i>	<i>1 раз в год</i>	<i>1 раз в год</i>
Биохимический анализ сыворотки				
Консультация ЛОР-а	<i>1 раз в год</i>	<i>если есть клинические проявления</i>	<i>если есть клинические проявления</i>	<i>если есть клинические проявления</i>
Эхо-КГ/ЭКГ	<i>2 раза в год</i>	<i>1 раз в год</i>	<i>1 раз в год</i>	<i>1 раз в год</i>
Сцинтиграфия костей скелета	<i>однократно, в конце лечения</i>	<i>только в случае предыдущей болезни</i>	<i>только в случае предыдущей болезни</i>	<i>только в случае предыдущей болезни</i>
Функция легких (если позволяет возраст)	<i>однократно, в конце лечения</i>	<i>только в случае облучения легких</i>	<i>только в случае облучения легких</i>	<i>только в случае облучения легких</i>

VIII. Статистика

22. Описание статистических методов, которые предполагаются использовать на промежуточных этапах анализа клинической апробации и при ее окончании. Уровень значимости применяемых статистических методов. Для статистической обработки результатов использовались программы «Statistica 8.0», «Analyze-it» и «BioStat». Для сравнения количественных параметров в группах применялись критерии Манна-Уитни и Крускала-Уоллиса. Для сравнения качественных параметров использовался критерий χ^2 с поправкой Йетса. Анализ общей выживаемости (ОВ) и бессобытийной выживаемости (БСВ) пациентов проводился с помощью LogRank теста. Различия считались статистически достоверными при p менее 0,05.

23. Планируемое число пациентов, которым будет оказана медицинская помощь в рамках клинической аprobации с целью доказательной эффективности апробируемого метода. Обоснование числа пациентов, включая расчеты для обоснования. Необходимое для клинической аprobации число пациентов – 30. Расчет числа пациентов произведен на основании рекомендаций научно-клинической группы Eu-Rhab по оптимизации лечения пациентов со злокачественными рабдоидными опухолями.

В протокол аprobации планируется включить *30 пациентов*. В 2015 г. (4 мес.) – 4 пациента, 2016 г. – 13 пациентов, 2017 г. – 13 пациентов.

IX. Объем финансовых затрат

24. Описание применяемого метода расчета нормативов финансовых затрат. Расчет объема финансовых затрат на оказание медицинской помощи одному пациенту производился в соответствии с Методическими рекомендациями Министерства здравоохранения Российской Федерации по расчету финансовых затрат на оказание медицинской помощи по каждому протоколу клинической аprobации методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации в расчете на одного пациента. Расчет дан в среднем на одного пациента.

25. Предварительный расчет объема финансовых затрат на оказание медицинской помощи в рамках клинической аprobации 1 пациенту, который включает: перечень медицинских услуг (наименования и кратность применения); перечень используемых лекарственных препаратов для медицинского применения (наименования и кратность применения), зарегистрированных в Российской Федерации в установленном порядке; перечень используемых медицинских изделий, в том числе имплантируемых в организм человека, зарегистрированных в Российской Федерации в установленном порядке; перечень используемых биологических материалов (кровь, препараты крови, гемопоэтические клетки, донорские органы и ткани); виды лечебного питания, включая специализированные продукты лечебного питания; иное.

Лабораторные исследования:

№ п/п	Наименование медицинской услуги, лабораторного исследования	Усредненная кратность применения
1	Поиск герминалных мутаций - выделение ДНК	3,5
2	Поиск герминалных мутаций - постановка ПЦР	3,5

3	Оценка наличия продукта методом электрофореза в агарозном геле	3,5
4	Очистка амплификата	3,5
5	Постановка реакции сиквенса	3,5
6	Очистка продукта реакции	3,5
7	Анализ продукта на секвенаторе	3,5
8	Проведение микроматричного хромосомного анализа одного образца крови	3,5

Расчет объёма финансовых затрат на оказание медицинской помощи одному пациенту производился в соответствии с Приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации.

№ п/п	Наименование статей расходов	Объем финансовых затрат на одного пациента, тыс. руб.
1	Расходы на оплату труда и начисления на выплаты по оплате труда	169,166
2	Расходы на приобретение материальных запасов (лекарственных препаратов, медицинского инструментария, реактивов, химикатов, мягкого инвентаря, прочих расходных материалов, включая имплантаты, вживляемые в организм человека, других медицинских изделий), используемых в рамках реализации протокола клинической апробации	38,500
3	Расходы на оплату услуг, предоставляемых на договорной основе, связанных с оказанием медицинской помощи по протоколу клинической апробации	0,000
4	Расходы на общехозяйственные нужды (коммунальные услуги, расходы на содержание имущества, связь, транспорт, прочие работы услуги и т.д.), связанные с оказанием медицинской помощи по протоколу клинической апробации	0,000
ИТОГО:		207,666

Предварительный расчет нормативов финансовых затрат на лечение 30 пациентов (30 семей) составляет **6 229,980 тысяч рублей**, том числе:

2015 г. (4 пациента) – **830,664 тысяч рублей**;
2016 г. (13 пациентов) – **2 699,658 тысяч рублей**;
2017 г. (13 пациентов) - **2 699,658 тысяч рублей**.

Подпись руководителя
федеральной медицинской организации

Генеральный директор
ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева»
Минздрава России

А.Г. Румянцев

«14» августа 2015 г.
М.П.





МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
федеральное государственное бюджетное учреждение
«Федеральный научно-клинический центр детской гематологии,
онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева»

ИНСТИТУТ ОНКОЛОГИИ, РАДИОЛОГИИ И ЯДЕРНОЙ МЕДИЦИНЫ

(ИОРиЯМ ФГБУ ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева Минздрава России)
117997, г.Москва, ГСП-7, ул.Саморы Машела, д.1

Индивидуальная регистрационная карта наблюдения пациента в рамках клинической апробации

«Клиническое применение метода поиска герминальных мутаций для улучшения
результатов терапии экстракраниальных злокачественных рабдомиальных опухолей у
детей»

1. Паспортные данные					
Ф.И.О.					
Дата рождения		Пол	1. М 2. Ж	Возраст на момент постановки диагноза (мес)	
Адрес м/ж, телефон					
2. Клинический диагноз					
Клиника, где установлен диагноз				Дата постановки диагноза	
Диагноз					
Отдаленные метастазы	1. Да 2. Нет	Область метастазирования	1. Кости 2. Отдаленные л/узлы 3. КМ 4. Печень 5. Средостение 6. Легкие 7. Почки 8. Другое		
Стадия заболевания					
Наличие генетического синдрома	1. Да (_____) 2. Нет	Семейный анамнез, наличие сибсов			
3. Инициальное обследование (до начала терапии)					

Метод верификации диагноза						
Метод радиологического исследования	1. РКТ 2. РКТ с КУ 3. МРТ 4. МРТ с КУ 5. УЗИ 6. Сцинтиграфия с Тс 7. ПЭТ		Инициальные размеры опухоли, 3 размера			
Уровень ЛДГ		КМП			Люмбальная пункция	
ЭХО-КГ (ФВ)		ОАК			Б/х	
4. Гистологическое исследование						
Дата верификации диагноза			Метод постановки диагноза	1. Гистология первичной опухоли 2. Гистология метастаза 3. Другое		
Гистологическое заключение	1. Дата 2. Номер					
Определение мутации гена SMARCB1	1. Да 2. Нет				1. ПЦР 2. FISH	
5. Терапия						
Протокол терапии			Дата начала терапии			
Схема терапии						
Дата операции			Предшествующее лечение	1. ПХТ 2. ДЛТ 3. Нет		
Наименование операции						
Осложнения операции						
Лучевая терапия	1. Дата начала 2. Дата окончания			Осложнения		
Клиника, в которой проведена операция						

Заведующий отделением: _____ / _____ / _____

Лечащий врач: _____ / _____ / _____

Согласие
на опубликование протокола клинической аprobации на официальном сайте
Министерства Здравоохранения Российской Федерации в сети «Интернет»

Авторы протокола клинической аprobации метода «Клиническое применение метода поиска герминальных мутаций для улучшения результатов терапии экстракраниальных злокачественных рабдоидных опухолей у детей», представленного ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, согласны на опубликование данного протокола на официальном сайте Министерства Здравоохранения Российской Федерации в сети «Интернет».

Генеральный директор,
академик РАН, профессор



А.Г. Румянцев