

Заявление
о рассмотрении протокола клинической апробации

.	Наименование федеральной медицинской организации, научной или образовательной организации, осуществляющей деятельность в сфере охраны здоровья, являющейся разработчиком протокола клинической апробации	федеральное государственное бюджетное учреждение «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «РНИОИ» Минздрава России)
.	Адрес местонахождения организации	344037, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия д. 63
.	Контактные телефоны и адрес электронной почты	8(863)300-30-05 e-mail: onko-sekretar@mail.ru
.	Название предлагаемого для клинической апробации метода профилактики, лечения и реабилитации	Комбинированное лечение метастатического поражения головного мозга с применением предоперационной стереотаксической радиохирургии
.	Число пациентов необходимое для апробации	30 пациентов: 2019 г. – 3 человека, 2020 г. – 14 человек; 2021 г. – 13 человек

Приложение:

1. Протокол клинической апробации с приложениями на 19 стр.
2. Индивидуальная регистрационная карта наблюдения пациента в рамках клинической апробации на 2 стр.
3. Опросник для оценки качества жизни онкологических больных (EORTC QLQ-C30) на 2 стр.
4. Согласие на опубликование протокола клинической апробации на официальном сайте Министерства в сети «Интернет» на 1 стр.

Генеральный директор ФГБУ «РНИОИ»
Минздрава России
Кит О.И.




(подпись)

«25» 02 2019 г.

Протокол клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации

Идентификационный № _____

Дата _____

I. Паспортная часть

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

Комбинированное лечение метастатического поражения головного мозга с применением предоперационной стереотаксической радиохирургии.

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

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» 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 федеральной медицинской организации подписывать протокол клинической апробации и поправки к нему.

Кит Олег Иванович – генеральный директор ФГБУ «РНИОИ» Минздрава России.

Росторгуев Эдуард Евгеньевич – заведующий отделением нейроонкологии ФГБУ «РНИОИ» Минздрава России.

Гусарева Марина Александровна - заведующая отделением радиологии ФГБУ «РНИОИ» Минздрава России.

Атмачиди Дмитрий Панастович – врач-нейрохирург отделения нейроонкологии ФГБУ «РНИОИ» Минздрава России.

Сакун Павел Георгиевич – врач-радиотерапевт, отделение радиологии ФГБУ «РНИОИ» Минздрава России.

Вошедский Виталий Игоревич - врач-радиотерапевт, отделение радиологии ФГБУ «РНИОИ» Минздрава России.

II. Обоснование клинического метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации

4. Аннотация метода

Предлагаемая методика направлена на достижение увеличения показателей абластичности удаления метастазов в головном мозге, что

способно повысить показатели локального безрецидивного течения заболевания.

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

Метастазы в головной мозг – осложнение опухолевого процесса, которое отмечается у 20–40% онкологических больных. Метастатическое поражение головного мозга (МППГМ) встречается в 5-10 раз чаще, чем первичные опухоли ЦНС.

В последние годы отмечается рост числа больных с МППГМ. Увеличение частоты клинически проявляемых метастазов связано как с совершенствованием диагностики, за счет внедрения в клиническую практику рентгеновской компьютерной (РКТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ), так и с увеличением продолжительности ремиссий вследствие использования более эффективных современных программ лечения.

В структуре МППГМ первое место занимает рак легкого (48%), далее следуют рак молочной железы (15%), меланома (9%), рак толстой кишки (5%), рак почки (4%), остальные бывают реже (сарком, семином и других опухолей).

По числу больных, у которых выявлены метастазы в головной мозг, рак легкого (РЛ) у мужчин и рак молочной железы (РМЖ) у женщин занимают ведущее место. Прижизненно поражение головного мозга диагностируется примерно в 1,5–3 раза реже по сравнению с находками на вскрытии.

По данным различных исследований, медиана продолжительности жизни больных с метастазами в мозг составляет без лечения 1-2 месяца, у получающих кортикостероиды – 2-3 месяца, у получавших классическую лучевую терапию (ЛТ) – 3-6 месяцев, у подвергнутых оперативному лечению и последующему облучению всего мозга – 10-16 месяцев, у получающих химиотерапию (при чувствительных к химиотерапии нозологических формах) – 8-12 месяцев. В последнее время произошла смена парадигмы лечения МППГМ, на первое место вышли локальные методы терапии (хирургическое удаление, стереотаксическая лучевая терапия), каждый из которых доказал свою эффективность в лечении одиночного и олигометастатического поражения. Методика радиохирургии имеет некоторые ограничения для применения в самостоятельном варианте, в частности, не применима для опухолевого поражения более 3см в диаметре. Комбинированное применение радиохирургии с последующим удалением метастаза позволит расширить показания для применения однократного высокодозного прецизионного лучевого лечения.

Учитывая радиобиологические особенности стереотаксической радиохирургии, комбинация её с хирургическим лечением, возможно, позволит повысить локальный контроль и эффективность лечения МПГМ.

Предлагаемая методика может быть использована в самостоятельном варианте у операбельных пациентов, с резектабельным метастатическим процессом, а также в комплексном лечении, для повышения его эффективности.

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

На сегодняшний день не существует стандарта применения предоперационной лучевой терапии в лечении метастатических опухолей головного мозга.

Преимущества применения стереотаксической радиотерапии в предоперационном периоде по сравнению со стандартной операцией удаления метастазов головного мозга:

1. Снижение злокачественного потенциала метастатических клеток за счет изменения биологических качеств опухолевых клеток со снижением их митотической активности и способности к адгезии.
2. Повышение биологической эффективности лучевой терапии за счет оксигенации васкуляризированной опухолевой ткани.
3. Повышение абластичности операции радикального удаления метастаза.

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

Описание известных и потенциальных рисков для пациентов исследования, если таковые имеются: при соблюдении толерантных доз, подводимых к опухоли и перифокальной ткани, риск развития значительных побочных эффектов минимален. Однако при значительном объеме метастатической опухоли головного мозга с общемозговой, быстро нарастающей церебральной, очаговой неврологической симптоматикой оперативное вмешательство может носить характер неотложного.

Таким образом, усиление отека после проведённой лучевой терапии в условиях метастатического поражения головного мозга с объемным воздействием планируется нивелировать ранним оперативным вмешательством после радиотерапии.

8. Ссылки на литературные источники публикаций результатов научных исследований апробируемого метода 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. Голанов А., Банов С., Ветлова Е., Метастатическое поражение головного мозга: изменение парадигмы лучевого лечения // Вопросы онкологии. – 2015. – Т. 61. № 4. С. 530-545. (Импакт-фактор: 0,439)
3. Alexandru D., Bota d., Linskey M., Epidemiology of central nervous system metastases // Progress in neurological surgery. – 2012. – Т. 25. С. 13-29.
4. Канаев С., Гиршович М., Мельник Ю., Клинический опыт радиохирургического лечения метастатического поражения головного мозга при злокачественных новообразованиях // Вопросы онкологии. – 2016. - № 2. Том 2. С. 258-264. (Импакт-фактор: 0,439)
5. Herrero A., Grande R., Puertolas T., Alonso Orduna V., Martinez Trufero J., Pazo Cid R., Artal A., Lao J., Ruiz de Lobera A., Anton Torres A.; Hospital Miguel Servet, Zaragoza, Spain. High incidence of brain metastases at the time of death in women with metastatic breast cancer treated with trastuzumab. Journal of Clinical Oncology, 2004 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition). Vol 22, No 14S (July 15 Supplement), 2004: 765. (Импакт-фактор: 26.303)
6. Zhang M., Olsson Y. Hematogenous metastases of the human brain - Characteristics of peritumoral brain changes: A review. J. Neuro. Oncol., 1997, 35, 1, p. 81–89. (Импакт-фактор: 2.980)
7. Dana Greene-Schloesser , Mike E. Robbins , Ann M. Peiffer, Edward G. Shaw, Kenneth T. Wheeler and Michael D. Chan. Radiation-induced brain injury: a review. Front. Oncol., 2012 (Импакт-фактор: 4.416)
8. Sona Balentova, Marian Adamkov. Molecular, Cellular and Functional Effects of Radiation-Induced Brain Injury: A Review. International Journal of Molecular Science. Sci. 2015, 16, 27796–27815 (Импакт-фактор: 3.226)
9. Stanley L. Liauw¹, Philip P. Connell and Ralph R. Weichselbaum, Department of Radiation and Cellular Oncology, University of Chicago, Chicago, IL Ludwig Center for Metastasis Research. New paradigms and future challenges in Radiation Oncology: An Update of Biological Targets and Technology. Sci Transl Med. 2013 February 20; 5(173): 173sr2. (Импакт-фактор: 16.796)
10. Kirtesh R. Patel, Stuart H. Burri, Danielle Boselli, James T. Symanowski, Anthony L. Asher, Ashley Sumrall, Robert W. Fraser, Robert H. Press, Jim Zhong Richard J. Cassidy, Jeffrey J., Olson, Walter J. Curran, Hui-Kuo G. Shu, Ian R. Crocker, Roshan S. Prabhu. Comparing pre-operative stereotactic radiosurgery (SRS) to postoperative whole brain radiation therapy (WBRT) for resectable brain metastases: a multi-institutional analysis. J Neurooncol (2017) 131:611–618 DOI 10.1007/s11060-016-2334-3 (Импакт-фактор: 2.980)

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.

Цели:

1. Повысить локальный контроль рецидивирования у больных с метастазами в головной мозг;
2. Определить показания к предоперационной стереотаксической радиотерапии в комплексном лечении больных с метастатическим поражением головного мозга;
3. Оценить степень лечебного патоморфоза метастазов в головном мозге, подвергнутых стереотаксической радиотерапии.

Задачи:

1. Основная задача: оценить эффективность предоперационной стереотаксической радиотерапии у пациентов с метастатическим поражением головного мозга по сравнению со стандартной операцией по удалению метастазов головного мозга;
2. Оценить частоту и степень тяжести побочных эффектов предоперационной стереотаксической радиотерапии (со стороны критических органов и структур головного мозга, зрительного, слухового аппарата и эндокринной системы), согласно критериям, СТСАЕ 4.03;
3. Оценить время до прогрессирования пролеченных очагов и время до появления новых очагов в головном мозге;

4. Сравнить эффективность предоперационной стереотаксической радиотерапии в зависимости от очаговых доз;
5. Сравнить эффективность предоперационной стереотаксической радиотерапии в зависимости от размеров метастатических очагов и гистологического типа опухоли;
6. Оценить возможность проведения, эффективность и переносимость повторной стереотаксической радиотерапии очагов в головном мозге, с прогрессированием после оперативного лечения;
7. На основании полученных результатов, подготовить клинические рекомендации и протокол лечения для применения в медицинских учреждениях РФ.

IV. Дизайн клинической апробации

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

В настоящее время мировой опыт применения предоперационной стереотаксической радиотерапии метастазов в головном мозге сравнительно мал, но собственный опыт и данные литературы свидетельствуют о целесообразности более широкого изучения, внедрения и дальнейшей разработки данной методики. Аппаратура, технические решения и инструментарий, применяемые в стереотаксической радиотерапии зарегистрированы на территории РФ и имеют соответствующие сертификаты.

12. Описание дизайна клинической апробации.

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

Основные параметры:

- 1) Патоморфологические изменения в опухолевой и перифокальной ткани (после удаления).
- 2) Изменения параметров данных нейровизуализации после проведённого лечения.
- 3) Локальный контроль пролеченных очагов метастатического поражения головного мозга.

Дополнительные параметры: оценка клинического статуса по шкале Карновского.

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 — 30 человек

- 1) предоперационное обследование больного (включая МРТ волюметрию) на основании которого сделано предположение о наличии у больного метастатической опухоли, определены показания к хирургическому лечению и отсутствие противопоказаний к применению стереотаксической радиохирургии



- 2) Сеанс предоперационной стереотаксической радиохирургии



- 3) Оперативное лечение с использованием оптической и метаболической навигации в срок до 1 суток после проведения превентивной лучевой радиохирургии



- 4) Ближайший послеоперационный период (оценка осложнений хирургического лечения, подтверждение гистологического диагноза)



- 5) Сбор и обработка информации получение результатов и формулирование выводов

Таблица 1. Сводная таблица обследований и этапов лечения пациента.

Дни	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	1 мес.	3 мес.	6 мес.	9 мес.	12 мес.
Информированное согласие	x																			
Осмотр невролога	x																			
Осмотр терапевта	x																			
Осмотр нейрохирурга	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Осмотр анестезиолога						x														
Формирование индивидуальной термопластической трехслойной маски		x																		

Топометрическое СРКТ головного мозга в условиях масочной фиксации		x																	
МРТ головного мозга с контрастным усилением.		x																	
Объемное планирование радиохирургического лечения			x																
Сеанс стереотаксической радиохирургии				x															
Операция					x														
Реанимация						x	x												
МРТ-контроль головного мозга с контрастным усилением						x													
Снятие швов													x						
Выписка из стационара													x						
Контрольное МРТ головного мозга с контрастным усилением														x	x	x	x	x	

12.3. Описание метода, инструкции по его проведению

В отделе топометрии радиологического отделения производится формирование индивидуального фиксирующего устройства – трехслойной термопластической маски для стереотаксической радиохирургии. Затем проводится топометрическая компьютерная томография. Далее в программе планирования лучевой терапии с применением данных диагностических КТ, МРТ (GTV формируется по краю видимой опухоли; CTV и PTV согласно стандартам радиохирургического лечения) и критических структур, предписываются дозы, подводимые к данным структурам. Далее в программе планирования формируется план лучевой терапии в соответствии с предписанными дозами на объём облучения и критические структуры. На столе линейного ускорителя, с возможностью проведения радиохирургии, производится верификация положения объёма облучения посредством

системы позиционирования. После верификации проводится сеанс стереотаксической радиохирургии. Лучевая терапия проводится фотонами энергией 6 - 18 МэВ с применением статических и ротационных методик с применением дозно-объёмного моделирования и/или статических некомпланарных методик с разовой очаговой дозой от 10-20 Гр за 1 фракцию (подбор дозы будет зависеть от размера опухоли и расположения относительно критических структур).

В течение 1 суток после сеанса радиохирургии выполняется костно-пластическая краниотомия с микрохирургическим радикальным удалением метастаза с перифокальной глией под контролем оптической и метаболической навигации (аминолевулиновая кислота), гемостаз в ложе опухоли осуществляется гемостатической ватой или гемостатической матрицей, твердая мозговая оболочка герметизируется искусственной ТМО.

На 1-е сутки после операции выполняется контрольная МРТ волюметрия головного мозга для послеоперационного контроля операционной зоны.

12.4. Ожидаемая продолжительность участия пациентов 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 12 месяцев. Средняя продолжительность жизни пациентов с метастатическим поражением головного мозга при проведении комплексного лечения в зависимости от гистологического диагноза варьирует от 10-12 месяцев (по данным мировой литературы).

Периоды клинической апробации:

1. госпитальный

- предоперационная подготовка – от 2 до 10 дней,
- сеанс стереотаксической радиохирургии – 1 день,
- оперативное вмешательство с использованием оптической и метаболической навигации – 1 день,
- ближайший послеоперационный период с проведением контрольной МРТ волюметрии в течение 24 часов после операции – в среднем 10 дней;

2. отдаленный послеоперационный период – сбор катamnестических сведений с интервалом 3 месяца на протяжении 12 месяцев.

3. сбор и обработка полученного материала

Исследование будет проводиться в течение 3 лет (2019-2021гг.). Состоит из двух следующих этапов:

1 этап (2019-2021гг.) - отбор и обследование больных согласно разделу 12, подбор в соответствии с критериями включения/исключения и проведение лечения согласно протоколу (всего 30 больных: 2019г. – 3 человек, 2020г. – 14 человек; 2021г. – 13 человек).

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

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

Все данные регистрируются в истории болезни (за исключением катamnестических сведений) и дублируются в индивидуальную карту пациента (карта прилагается).

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

13. Критерии включения пациентов.

Пациенты могут быть включены в исследование только в том случае, если они удовлетворяют всем следующим критериям:

1. Количество метастатических узлов в головном мозге 1 с максимальным размером 3 см и более.

2. Возможность радикального удаления метастатического очага в головном мозге;

3. Мужчины и женщины старше 18 лет.

4. Морфологически верифицированный диагноз первичного злокачественного новообразования.

5. Метастатическое поражение головного мозга должно быть верифицировано по данным динамического наблюдения с применением МРТ с контрастным усилением;

6. Отсутствие предшествующей лучевой терапии на область головного мозга;

7. Общее состояние по шкале Карновского 80 или более баллов (Приложение 1);

8. Адекватная функция костного мозга, выраженная в следующих показателях периферической крови: количество нейтрофилов $\geq 1,0 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцитов $\geq 80 \times 10^9/\text{л}$, гемоглобин $\geq 90 \text{ г/л}$;

9. Информированное согласие пациентов на участие в исследовании.

14. Критерии не включения пациентов.

1. Острое инфекционное заболевание;
2. Нарушение функции печени (билирубин $> 2 \times \text{ВГН}$); увеличение концентрации аланиновой трансаминазы (ALT(SGPT)) и аспартаттрансаминазы (AST(SGOT)) более чем в $3 \times \text{ВГН}$;
3. Почечная недостаточность (креатинин > 115 ммоль/л и/или клиренс креатинина согласно формуле Коккрафта-Гоулта < 50 мл/мин);
4. МНО или протромбиновое время более 1,5-кратного превышение верхней границы нормы;
5. Тяжелые конкурирующие системные заболевания, несовместимые с проведением исследования;
6. Беременность, кормление грудью или невыполнение соответствующих мер по контролю детородной функции в течение исследования;
7. Наличие психомоторного возбуждения у пациента;
8. Невозможность соблюдения требований к соответствию доз, подводимым к критическим органам и объемам, толерантным значениям.
9. Противопоказание к оперативному вмешательству

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

Пациенты будут исключены из исследования по любой из следующих причин:

1. При отзыве информированного согласия;
2. Отказ пациента от продолжения участия в клинической апробации;
3. По решению врача-исследователя при невозможности продолжать исследования без риска для пациента;
4. Противопоказание к лучевой терапии;
5. Диагностирование сопутствующего заболевания, которое не позволяет продолжать принимать участие в клинической апробации или требует такого изменения предполагаемого метода лучевого лечения, которое не допускается в клинической апробации;
6. Непереносимые нежелательные явления, которые могут быть связаны или не связаны с проводимой клинической апробацией;
7. Любые другие причины, по усмотрению врача.

VI. Медицинская помощь в рамках клинической апробации

16. Вид, профиль и условия оказания медицинской помощи.

Вид – Медицинская помощь в рамках клинической апробации по профилю «онкология» и «нейрохирургия».

Условия – Стационарно

Форма – Плановая медицинская помощь

17. Перечень медицинских услуг (медицинских вмешательств):

Перечень услуг в соответствии с Приказом Минздрава России от 13.10.2017 N 804н "Об утверждении номенклатуры медицинских услуг" (Зарегистрировано в Минюсте России 07.11.2017 N 48808)

Код	Наименование	Частота предоставления	Среднее количество
A05.23.009.001	Магнитно-резонансная томография головного мозга с контрастированием	2	2
A07.30.047	Изготовление индивидуальной фиксирующей маски для конформной дистанционной лучевой терапии	1	1
A07.30.046	Укладка пациента на КТ или КТ-симуляторе в фиксирующем устройстве, обозначение на поверхности тела пациента ориентиров для центрации пучка ионизирующего излучения	1	1
A07.30.044	Топографическое и топометрическое планирование лучевой терапии	1	1
A07.30.049	Оконтуривание первичной опухоли и критических органов (одна анатомическая зона)	1	1
A07.30.020	Дозиметрическое планирование лучевой терапии	1	1

A07.30.021	Дозиметрический и радиометрический контроль лучевой терапии	1	1
A07.23.001.001	Дистанционная прецизионная лучевая терапия со стереотаксическим наведением на линейном ускорителе с фокусировкой при поражении центральной нервной системы и головного мозга	1	1
A16.23.024.001	Микрохирургическое удаление новообразований больших полушарий головного мозга с применением стереотаксического наведения и интраоперационной навигации	1	1
A16.23.062.001	Удаление новообразования мозжечка и IV желудочка с применением микрохирургической техники	1	1
B03.024.002	Комплекс исследований для диагностики образования головного мозга	1	1
B01.024.003	Ежедневный осмотр врачом-нейрохирургом с наблюдением и уходом среднего и младшего медицинского персонала в отделении стационара	1	14
B01.023.001	Прием (осмотр, консультация) врача-невролога первичный	1	1

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

Код АТХ <*>	Анатомо-терапевтическо-химическая классификация	Наименование лекарственного препарата**	Усредненный показатель частоты предоставления	ОДД <*>	ЭКД <***>
----------------	---	---	---	------------	--------------

Код АТХ <*>	Анатомо- терапевтическо- химическая классификация	Наименование лекарственного препарата**	Усредненный показатель частоты предоставления	ОДД <*>	ЭКД <***>
L01XD04	Другие диагностические средства	Аминолевулиновая кислота ****	1	1,5 г	1,5
D08AG02	Антисептики и дезинфицирующие средства	Повидон-йод *****	1	5,0 мл	50,0 мл
S01BA01	Кортикостероиды	Дексаметазон *****	1	8 мг	96 мг
B01AX05	Антикоагулянты другие	Фондапаринукс натрия *****	0,5	0,4 мл	5,6 мл
S01EC01	Ингибиторы карбоангидразы	Ацетазоламид *****	0,5	250 мг	3500 мг
A06AD11	Осмотические слабительные средства	Лактулоза *****	1	30 мл	120 мл
N03AX14	Другие противоэпилептическ ие препараты	Леветирацетам *****	1	1000 мг	12000 мг
M03AC09	Другие четвертичные аммониевые соединения	Рокурония бромид *****	1	50 мг	50 мг
B05BC01	Растворы с осмодиуретическим действием	Маннитол *****	0,5	400,0 мл	1200,0 мл
J01DD04	Цефалоспорины третьего поколения	Цефтриаксон *****	1	2 г	14 г
A03FA01	Стимуляторы моторики ЖКТ	Метоклопрамид *****	1	2,0 мл	20,0 мл
A16AX01	Прочие препараты для лечения заболеваний ЖКТ и нарушений обмена веществ	Тиоктовая кислота *****	0,5	20,0 мл	200,0 мл
A12CX	Другие минеральные вещества	Калия и магния аспарагинат *****	0,5	10,0 мл	100,0 мл
N02BE01	Анилиды	Парацетамол *****	0,5	100,0 мл	500,0 мл
N01AX10	Другие препараты для общей анестезии	Пропофол *****	1	200 мг	200 мг

Код АТХ <*>	Анато- терапевтическо- химическая классификация	Наименование лекарственного препарата**	Усредненный показатель частоты предоставления	ОДД <*>	ЭКД <***>
C01EB	Другие препараты для лечения заболеваний сердца	Инозин *****	0,5	10 мл	100 мл
N01AB08	Галогенированные углеводороды	Севофлуран *****	1	100,0 мл	100,0 мл
N05BA01	Производные бензодиазепина	Диазепам *****	1	2,0 мл	2,0 мл
B03AA07	Препарат железа	Железа сульфат *****	0,5	160 мг	1600 мг
N02BB52	Анальгезирующее ненаркотическое средство	Метамизол натрия в комбинации с другими препаратами *****	1	5,0 мл	50,0 мл
A02BA03	Блокатор гистаминовых H2- рецепторов	Фамотидин *****	1	40 мг	560 мг
N06AB08	Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина	Флувоксамин *****	0,5	100 мг	1000 мг
N01AH01	Опиоидные анальгетики	Фентанил *****	1	10,0 мл	10,0 мл
J02AB02	Производные имидазола	Кетоконазол *****	1	200 мг	2000 мг
C03CA01	Сульфонамидные диуретики	Фуросемид *****	0,5	2,0 мл	20,0 мл
C09AA02	Ингибиторы АПФ	Эналаприл *****	0,5	10 мг	140 мг
A05C	Препараты для лечения заболеваний печени и желчевыводящих путей	Комбинация препаратов для лечения заболеваний печени и желчевыводящих путей*****	0,5	10,0 мл	100,0 мл
N03AF01	Производные карбоксиамида	Карбамазепин *****	0,5	800 мг	11200 мг

<*> Анато-терапевтическо-химическая классификация.

<*> Ориентировочная дневная доза.

<***> Эквивалентная курсовая доза.

<*****> Фотосенсибилизатор для флуоресцентной навигации.

<*****> Лекарственные средства для сопроводительной терапии в
периоперационном периоде и профилактики осложнений.

Наименование специализированных продуктов лечебного питания, частота приема, объем используемого продукта лечебного питания:

не применимо.

Перечень используемых биологических материалов:

Гемостатический материал: 7-слойный гемостатический материал на нетканой основе, стерильная рассасывающаяся текучая матрица из свиного желатина, гемостатическая губка с фибриногеном и тромбином.

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

Наименование вида медицинского изделия	УЧП	Среднее количество
Искусственная твердая мозговая оболочка	1	1
Губка гемостатическая с фибриногеном и тромбином 9,5 на 4,8 на 0,5 см	1	2
Краниофиксы полимерные	1	4
7-слойная гемостатическая вата на нетканой основе 10,2 на 10,2 см	1	5
Стерильная рассасывающаяся текучая матрица из свиного желатина	1	1
Маска стереотаксическая индивидуальная термопластическая 3 –х слойная	1	1

VII. Оценка эффективности метода

19.Перечень показателей эффективности

- улучшение непосредственных результатов лечения больных, которым проводилась предоперационная радиохирургия, по сравнительному анализу частоты случаев ремиссии и прогрессирования. Ремиссия - отсутствие

контрастируемой части опухоли при сопоставимых МРТ-исследованиях с контрастным усилением, интервал между которыми не менее 4-х недель, прогрессирование — появление продолженного роста опухоли и/или новых очагов поражения.

20. Перечень критериев дополнительной ценности

- оценка среднего безрецидивного периода проводится исходя из количества пациентов с верифицированным рецидивом заболевания, оцененном при проведении контрольной МРТ с контрастным усилением (или другим методом).

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

Параметры эффективности будут учитываться в соответствии с запланированными сроками их оценки, по сравнению с исходными данными — до процедуры.

На каждого больного, включенного в исследование, заполняется индивидуальная регистрационная карта наблюдения пациента на бумажном и электронном носителе с соблюдением принципа защиты персональных данных. Анализ параметров эффективности производится с помощью соответствующих математических и статистических методов.

VIII. Статистика

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

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

Планируемое количество пациентов – 30

	2019г.	2020г.	2021г.
Планируемое количество пациентов	3	14	13

IX. Объем финансовых затрат

24. Описание применяемого метода расчета нормативов финансовых затрат.

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

Наименование расходов	Сумма (руб.)
1. Затраты на оплату труда с начислениями на выплаты по оплате труда работников, непосредственно связанных с оказанием медицинской помощи по каждому протоколу клинической апробации	301 537,54

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	191 100,06
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)	138 204,34
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	101 674,57
Итого:	630 841,94



Генеральный директор ФГБУ «ВНИИОИ»
Минздрава России
Кит О.И.

(подпись)

«25» 02 2019 г.

Индивидуальная регистрационная карта наблюдения пациента в рамках клинической апробации метода: «Комбинированное лечение метастатического поражения головного мозга с применением предоперационной стереотаксической радиохирургии».			
ФИО			
№ амбулаторной карты		№ стационарной карты	
Дата рождения			
Дата подписания информированного согласия			
№ визита		Скрининг/лечение	
Диагноз			
Г.а. первичной опухоли			
МР-характеристика МТС			
Неврологический статус			
Шкала Карновского/ВОЗ			
Дата и время проведения SRS			

Параметры SRS	РОД		СОД		3D CRT, IMRT, VMAT, ArcDynamic	
Дата и время проведения операции						
Описание макропрепарата						
Г.а./ИГХ удаленного мтс						
Неврологический статус (follow up)						
Анализы	Значимые отклонения от нормы	ЕСТЬ/НЕТ		Дата		
ОАК						
ОАМ						
БАК						
Коагулограмма						
МРТ головного мозга follow up. Дата:						
Нежелательные явления						
Соответствие критериям включения						
Соответствие критериям исключения						

Оценка качества
жизни (опросник)

Дата:

Мы хотим задать Вам несколько вопросов, касающихся Вас и Вашего здоровья. Пожалуйста, ответьте самостоятельно на все вопросы, обведя кружком номер ответа, наиболее точно отражающего Вашу ситуацию. Здесь нет "верных" или "неверных" ответов. Вся предоставленная Вами информация будет сохранена в тайне. Пожалуйста, укажите:

Ваши инициалы (первые буквы Ф.И.О.):

Дату рождения (день, месяц, год):

Сегодняшнюю дату (день, месяц, год):

	Не было	Слегка	Сущест -венно	Очень сильно
1. Испытываете ли Вы какие-нибудь затруднения при выполнении работы, требующей значительных физических усилий, например, когда несете тяжелую хозяйственную сумку или чемодан?	1	2	3	4
2. Испытываете ли Вы какие-нибудь затруднения, совершая <u>длительную</u> прогулку?	1	2	3	4
3. Испытываете ли Вы какие-нибудь затруднения, совершая <u>небольшую</u> прогулку на улице?	1	2	3	4
4. Должны ли Вы проводить в постели или в кресле большую часть дня?	1	2	3	4
5. Требуется ли Вам помощь при приеме пищи, одевании, умывании или пользовании туалетом?	1	2	3	4
В течение последней недели:				
6. Ограничивало ли Вас что-либо тем или иным образом при выполнении Вами Вашей работы или других повседневных дел?	1	2	3	4
7. Ограничивало ли Вас что-либо тем или иным образом при занятиях любимым делом или иным проведением				
свободного времени?	1	2	3	4
8. Была ли у Вас одышка?	1	2	3	4
9. Была ли у Вас боль?	1	2	3	4
10. Нуждались ли Вы в отдыхе?	1	2	3	4
11. Был ли у Вас нарушен сон?	1	2	3	4
12. Было ли у Вас чувство слабости?	1	2	3	4
13. Было ли у Вас снижение аппетита?	1	2	3	4
<u>Пожалуйста, перейдите на следующую страницу.</u>				

RUSSIAN

В течение последней недели:

	Не было	Слегка	Сущест -венно	Очень сильно
14. Чувствовали ли Вы тошноту?	1	2	3	4

15. Была ли у Вас рвота?	1	2	3	4
16. Был ли у Вас запор?	1	2	3	4
17. Был ли у Вас понос?	1	2	3	4
18. Чувствовали ли Вы усталость?	1	2	3	4
19. Мешала ли Вам боль заниматься Вашими повседневными делами?	1	2	3	4
20. Было ли Вам трудно на чем-то сосредоточиться, например, читать газету или смотреть телевизор?	1	2	3	4
21. Испытывали ли Вы чувство напряженности?	1	2	3	4
22. Испытывали ли Вы чувство беспокойства?	1	2	3	4
23. Испытывали ли Вы чувство раздражения?	1	2	3	4
24. Испытывали ли Вы чувство подавленности?	1	2	3	4
25. Было ли Вам трудно что-то вспомнить?	1	2	3	4
26. Мешало ли Ваше физическое состояние или проводимое лечение Вашей <u>семейной</u> жизни?	1	2	3	4
27. Мешало ли Вам Ваше физическое состояние или проводимое лечение <u>появляться на людях</u> (ходить в гости, в кино и т.д.)?	1	2	3	4
28. Вызывало ли у Вас Ваше физическое состояние или проводимое лечение денежные затруднения?	1	2	3	4

При ответе на последующие вопросы, пожалуйста, обведите кружком номер ответа в интервале от 1 до 7, который наиболее точно отражает Вашу ситуацию.

29. Как бы Вы оценили в целом Ваше здоровье за последнюю неделю?

1	2	3	4	5	6	7
Очень плохое						Отличное

30. Как бы Вы оценили в целом Ваше качество жизни за последнюю неделю?

1	2	3	4	5	6	7
Очень плохое						Отличное

федеральное государственное
бюджетное учреждение
«Ростовский научно-исследовательский
онкологический институт»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации
(ФГБУ «РНИОИ» 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**

25.02.2019 № 156
на № _____ от _____

ФГБУ «РНИОИ» Минздрава России информирует о своем согласии на опубликование Протокола клинической апробации «Комбинированное лечение метастатического поражения головного мозга с применением предоперационной стереотаксической радиохирургии» на официальном сайте Министерства здравоохранения Российской Федерации в сети «Интернет».

Генеральный директор

 О.И. Кит