

Заявление о рассмотрении протокола клинической апробации

1	Наименование Федеральной медицинской организации, научной или образовательной организации, осуществляющей деятельность в сфере охраны здоровья, являющейся разработчиком протокола клинической апробации	Федеральное медико-биологическое агентство Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна»
2	Адрес места нахождения организации	Российская Федерация, 123182, город Москва, улица Живописная, дом 46
3	Контактные телефоны и адреса	8-499-190-85-73, fmbc-fmba@bk.ru
4	Название предлагаемого для клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации	Применение метода протонной терапии вторичных злокачественных новообразований головного мозга в сочетании с лекарственной системной терапией.
5	Число пациентов, необходимое для клинической апробации	50 пациентов

Приложение

1. Протокол клинической апробации на 39 листах
2. Индивидуальная регистрационная карта наблюдения пациента в рамках клинической апробации на 2-х листах
3. Согласие на опубликование протокола клинической апробации на 1-м листе

Генеральный директор

ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России

А.С. Самойлов



СОГЛАСИЕ

на опубликование протокола клинической апробации на официальном сайте
Министерства здравоохранения Российской Федерации в сети Интернет

«__» _____ 2019 г.

ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России настоящим подтверждает свое согласие на публикацию протокола клинической апробации «Применение метода протонной терапии вторичных злокачественных новообразований головного мозга в сочетании с лекарственной системной терапией» на официальном сайте Министерства здравоохранения Российской Федерации в сети Интернет

Генеральный директор
ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна
ФМБА России



А.С. Самойлов

Протокол клинической апробации метода лечения

Идентификационный № _____

Дата _____

I. Паспортная часть

1. Название предлагаемого к проведению клинической апробации метода: «Применение метода протонной терапии вторичных злокачественных новообразований головного мозга в сочетании с лекарственной системной терапией»
2. Наименование и адрес федеральной медицинской организации, разработавшей протокол клинической апробации метода лечения (далее – протокол клинической апробации): Федеральное медико-биологическое агентство Федеральное государственное бюджетное учреждение Государственный научный центр Российской Федерации «Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна»
3. Фамилия, имя, отчество и должность лиц, уполномоченных от имени разработчика подписывать протокол клинической апробации: Самойлов Александр Сергеевич, д.м.н., профессор РАН, генеральный директор ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России.

II. Обоснование клинической апробации метода

4. Аннотация метода:

Метод протонной терапии в комбинации с системной противоопухолевой терапией будет использован у больных с вторичными злокачественными новообразованиями головного мозга (метастазы рака молочной железы, легкого, почки, толстой кишки, меланомы, сарком и т. д.). Физическое преимущество протонов - способность максимально точно локализовать воздействие в области заданного объема. Метод предполагает относительно низкие дозы на входе, наличие пика ионизации, глубину и характер которого можно регулировать, а также высокий градиент дозы в зоне боковых и каудальной границ пучка. Все это позволяет осуществлять конформное облучение мишени (опухоли), при котором 90÷95% изодозы точно соответствует внешним границам мишени, а интегральная доза на здоровые ткани, органы и структуры всегда примерно вдвое меньше, чем при самом современном облучении.

Основное отличие этого метода дистанционной терапии определяется особенностями взаимодействия пучков ускоренных протонов с веществом. Главные из этих особенностей

следующие: слабые боковые рассеяния пучка ускоренных протонов в веществе, возможность остановить все частицы на заданной глубине, возрастание потерь энергии частиц и, соответственно, поглощенной дозы к концу пробега (пик Брэгга).

Предложенный метод лечения заключается в проведении курса протонной терапии пациентам с вторичными злокачественными новообразованиями головного мозга с целью снижения риска возникновения рецидивов, частоты и выраженности лучевых реакций, поздней токсичности. Протонно-лучевая терапия обладает дополнительным биологическим преимуществом, заключающимся в увеличении относительной биологической эффективности, что может привести к изменению обычных режимов облучения в сторону гиподифракционирования. Применение системного лечения в комбинации с протонной терапией будет увеличивать эффективность лечения по сравнению с изолированным применением каждого из методов [1,3,4].

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

Протонная лучевая терапия расширяет сферу своего использования в практике здравоохранения. Вторичные новообразования головного мозга более распространены, чем первичные (10–30% среди больных злокачественными новообразованиями). Распространенность: 15 случаев на 100 тысяч человек в год. Наиболее часто метастазируют в головной мозг опухоли молочной железы, толстой кишки, почек, легких, меланомы, нейробластома, саркома. У данной группы пациентов в большинстве случаев показана радиохирургическая или стереотаксическая лучевая терапия (Gamma Knife, Cyber Knife), характеризующаяся подведением к очагу высоких разовых доз, проведение которой сопряжено с большим риском развития осложнений лечения.

Метод протонной лучевой терапии имеет ряд преимуществ по клиническим и дозиметрическим причинам. Клинически, существует опасность, что окружающие мишень нормальные ткани, в первую очередь структуры мозга, не менее чувствительны к радиации, и потенциальные побочные эффекты, которые могут возникнуть при их облучении, приведут к значительному ущербу для долгосрочного качества жизни. Протоны за счет пика Брэгга позволяют в 2-3 раза уменьшить лучевую нагрузку на окружающие опухоль нормальные ткани и создать существенно более конформное дозовое распределение в мишени по сравнению с фотонами и гамма-лучами. При этом доза резко спадает за границами мишени, что позволяет проводить облучение ранее недоступных для лучевой терапии локализаций, в том числе вблизи жизненно важных органов. Применение противоопухолевых препаратов в

сочетании с протонной терапией будет увеличивать эффективность лечения по сравнению с изолированным применением каждого из методов. Метод протонной лучевой терапии рассматривается как альтернатива конвенциональной дистанционной фотонной терапией (ДФТ), но имеет безусловное преимущество – минимальный риск лучевых реакций и осложнений.

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

Метод обладает выраженной новизной, т.к. управляя энергией протонов, врач задает глубину, на которой будет располагаться пик Брэгга каждого из пучков. Поэтому современные установки протонной терапии позволяют реализовать методику “сканирования карандашным пучком”, когда опухоль буквально заштриховывается послойно высокой дозой ионизирующего излучения.

Преимущества протонной терапии в комбинации с системной противоопухолевой терапией перед дистанционной фотонной терапией (ДФТ) и стереотаксической лучевой терапией:

- Подведение дозы в целевой объем лечения, обеспечивая высокую конформность покрытия на большой объем.
- Более низкая вероятность лучевых реакций со стороны критических органов (нервы, хиазма, ствол мозга, височные доли, гипофиз, гипокамп, гипоталамус), увеличение показателей качества жизни пациента
- В случае работы в условиях многокабинного ускорительного комплекса существенно увеличивается пропускная способность отделения, короткий курс реабилитационного периода.

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

Частота и тяжесть осложнений при проведении метода протонной терапии вторичных злокачественных новообразований головного мозга в сочетании с лекарственной системной терапией четко не определена, однако имеется риск развития осложнений в виде радионекроза метастаза, кровоизлияния в головной мозг, поражения черепно-мозговых нервов и появления определенного неврологического дефицита в связи с непрогнозируемой индивидуальной чувствительностью к облучению у пациента. На фоне проводимой лекарственной терапии существуют риски развития тромбоэмболических осложнений, кардиотоксичности, инфаркта миокарда, электролитных нарушений, токсичности со стороны

мочевыделительной, бронхо-легочной системы и желудочно-кишечного тракта, офтальмопатии, отека мозга, тошноты и рвоты, болевого синдрома (частота развития осложнений определена для каждого препарата инструкцией для применения).

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

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

1. Банов С. М., Смолин А. В., Насхлеташвили Д. Р., Бекашев А. Х., Голанов А. В. и др. Таргетная терапия в сочетании с радиохирургией у пациентов с метастазами в головной мозг // Злокачественные опухоли. – 2016. – № 4, спецвыпуск 1. С. – 74–80.
2. Насхлеташвили Д. Р., Горбунова В. А., Бекашев А. Х., Демидов Л. В., Харкевич Г. Ю. и др. Таргетная терапия или облучение всего головного мозга при множественных (>3 очагов) метастазах: с чего начинать лечение? // Злокачественные опухоли. – 2016. – № 4, спецвыпуск 1. С. – 67–73.
3. Morris Z. S., Harari P. M., Interaction of radiation tHERapy with molecular targeted agents // Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology. – 2014. – Т. 32. № 26. С. 2886–2893
4. Brown J. M., Carlson D. J., et al., The tumor radiobiology of SRS and SBRT: are more than the 5 Rs involved? // International journal of radiation oncology, biology, physics. – 2014. – Т. 88. № 2. С. 254–262.
5. Grimaldi A. M., Simeone E., et al., Abscopal effects of radiotHERapy on advanced melanoma patients who progressed after ipilimumab immunotHERapy // Oncoimmunology. – 2014. – Т. 3. e28780.
6. Yomo S., Hayashi M., et al., Impacts of HER2-overexpression and molecular targeting tHERapy on the efficacy of stereotactic radiosurgery for brain metastases from breast cancer // Journal of neuro-oncology. – 2013. – Т. 112. № 2. С. 199–207
7. Kiess A. P., Wolchok J. D., Barker C. A. et al. Stereotactic radiosurgery for melanoma brain metastases in patients receiving ipilimumab: safety profile and efficacy of combined treatment. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2015;92(2):368–75.
8. Deibert C. P., Ahluwalia M. S., et al., Bevacizumab for refractory adverse radiation effects after stereotactic radiosurgery // Journal of neuro-oncology. – 2013. – Т. 115. № 2. С. 217–223.
9. Atkins KM, Pashtan IM, Bussière MR, Kang KH, Niemierko A, Daly JE, Botticello TM, Hurd MC, Chapman PH, Oh K, Loeffler JS, Shih HA. Proton Stereotactic Radiosurgery for Brain Metastases: A Single-Institution Analysis of 370 Patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2018 Jul 15;101(4):820-829.

10. Kirkpatrick JP, Laack NN, Halasz LM, Minniti G, Chan MD. Proton Therapy for Brain Metastases: A Question of Value. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2018 Jul 15;101(4):830-832
 11. Sher, D.J. and Ringash, J. Quality of life and value considerations in head and neck proton beam therapy: The Holy Grail at last, or the quest continues? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2016; 95: 40–42
 12. Baumert, B.G., Lomax, A.J., Miltchev, V. et al. A comparison of dose distributions of proton and photon beams in stereotactic conformal radiotherapy of brain lesions. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001; 49: 1439–1449
 13. Sakurai H, Ishikawa H and Okumura T: Proton beam therapy in Japan: Current and future status. *Jpn J ClinOncol* 46: 885-892, 2016.
 14. Patel SH, Wang Z, Wong WW, Murad MH, Buckey CR, Mohammed K, Alahdab F, Altayar O, Nabhan M, Schild SE, Foote RL. Charged particle therapy versus photon therapy for paranasal sinus and nasal cavity malignant diseases: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2014; 15:1027–1038.
 15. Debus J, Hug EB, Liebsch NJ, O'Farrel D, Finkelstein D, Efird J, Munzenrider JE. Brainstem tolerance to conformal radiotherapy of skull base tumors. *Int J RadiatOncolBiol Phys.* 1997; 39:967–975.
 16. Fagundes MA, Hug EB, Liebsch NJ, Daly W, Efird J, Munzenrider JE. Radiation therapy for chordomas of the base of skull and cervical spine: patterns of failure and outcome after relapse. *Int J RadiatOncolBiolPhys.* 1995; 33:579–584.
 17. Ares C, Hug EB, Lomax AJ, Bolsi A, Timmermann B, Rutz HP, Schuller JC, Pedroni E, Goitein G. Effectiveness and safety of spot scanning proton radiation therapy for chordomas and chondrosarcomas of the skull base: first long-term report. *Int J RadiatOncolBiol Phys.* 2009; 75:1111–1118.
 18. Alasil T1, Khazai B, Loreda L, Rauser ME. Renal cell carcinoma metastasis to the ciliary body responds to proton beam radiotherapy: a case report. *J Med Case Rep.* 2011 Aug 3;5:345
 19. Moraes F.Y., Taunk N.K., Marta G.N., Suh J.H., Yamada Y. The Rationale for Targeted Therapies and Stereotactic Radiosurgery in the Treatment of Brain Metastases. *Oncologist.* 2016 Feb; 21(2):244-51.
 20. Maarten Lambrecht , Daniëlle B.P. Eekers, Claire Alapetite , Neil G. Burnetf, Valentin Calugaru, Ida E.M. Coremans, Piero Fossati, Morten Høyer, Johannes A. Langendijk, Alejandra Méndez Romero, Frank Paulsen, Ana Perpar, Laurette Renard, Dirk de Ruyscher, Beate Timmermann, Pavel Vitek, Damien C. Weber, Hiske L. van der Weide I, Gillian A. Whitfield, Ruud Wiggeraad, Erik Roelofs, Petra Witt Nyström, Esther G.C. Troost on behalf of work package 1 of the taskforce “European Particle Therapy Network” of ESTRO. Radiation dose constraints for organs at risk in neuro-oncology; the European Particle Therapy Network consensus. *Radiotherapy and Oncology* 128 (2018) 26–36
9. Иные сведения, связанные с разработкой метода: нет

III. Цели и задачи клинической апробации

10. Описание целей и задач клинической апробации

Цель – сравнить клиническую эффективность при лечении больных с вторичными злокачественными новообразованиями головного мозга методом протонной терапии в комбинации с лекарственной терапией и методом конвенциональной дистанционной фотонной терапией в сочетании с лекарственной.

Задачи:

- а) оценить частоту и характер побочных эффектов, определяемых в соответствии со шкалой СТСАЕ, версии 4.0, а так же процент больных с частичным или полным эффектом от общего количества пациентов.
- б) в течение первых 3-6 месяцев после комбинированного лечения оценить по результатам ПЭТ с фтор-дезоксиглюкозой постлучевые реакции, а именно развитие отека в зоне облучения с возможным увеличением самого очага и зоны перифокального отека.
- в) определить при лечении больных с вторичными злокачественными новообразованиями головного мозга методом протонной терапии в комбинации с лекарственной терапией общую выживаемость, выживаемость без локального рецидива и выживаемость без прогрессирования заболевания.

Результаты

IV. Дизайн клинической апробации

11. Научная обоснованность и достоверность полученных на стадии разработки метода данных, включая доказательства его безопасности: аппаратура, технические решения и инструментарий, применяемые в протонной терапии вторичных злокачественных новообразований головного мозга, лекарственные препараты зарегистрированы на территории РФ и имеют соответствующие сертификаты. По данным исследователей, протонная терапия при лечении больных с вторичными злокачественными новообразованиями головного мозга эффективна и безопасна [10, 11].

12. Описание дизайна клинической апробации.

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

При оценке эффективности протонной терапии больных с вторичными злокачественными новообразованиями головного мозга анализируются показатели локального контроля пролеченного очага по данным ПЭТ КТ и МРТ обследований,

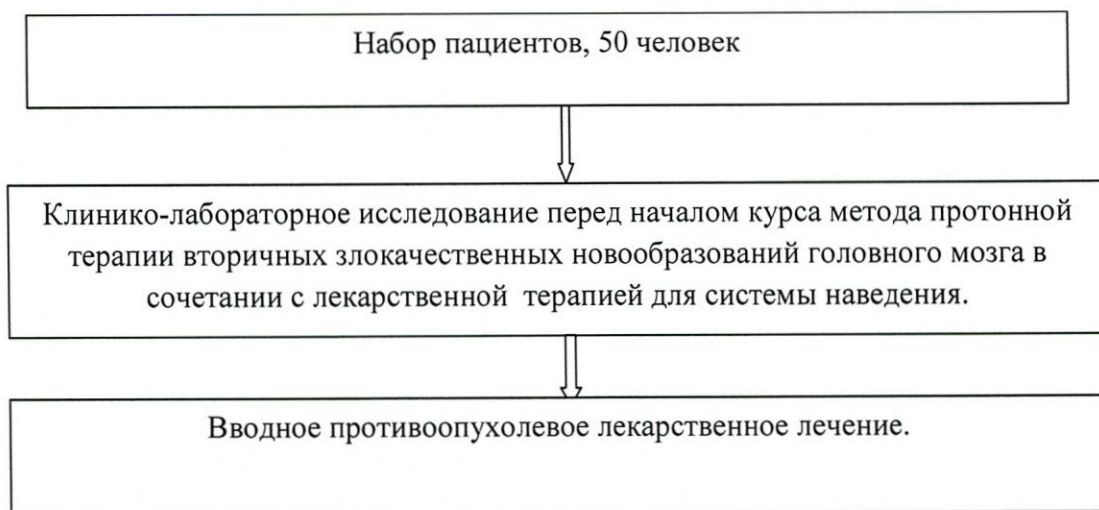
возникновение ранних и поздних лучевых реакций.

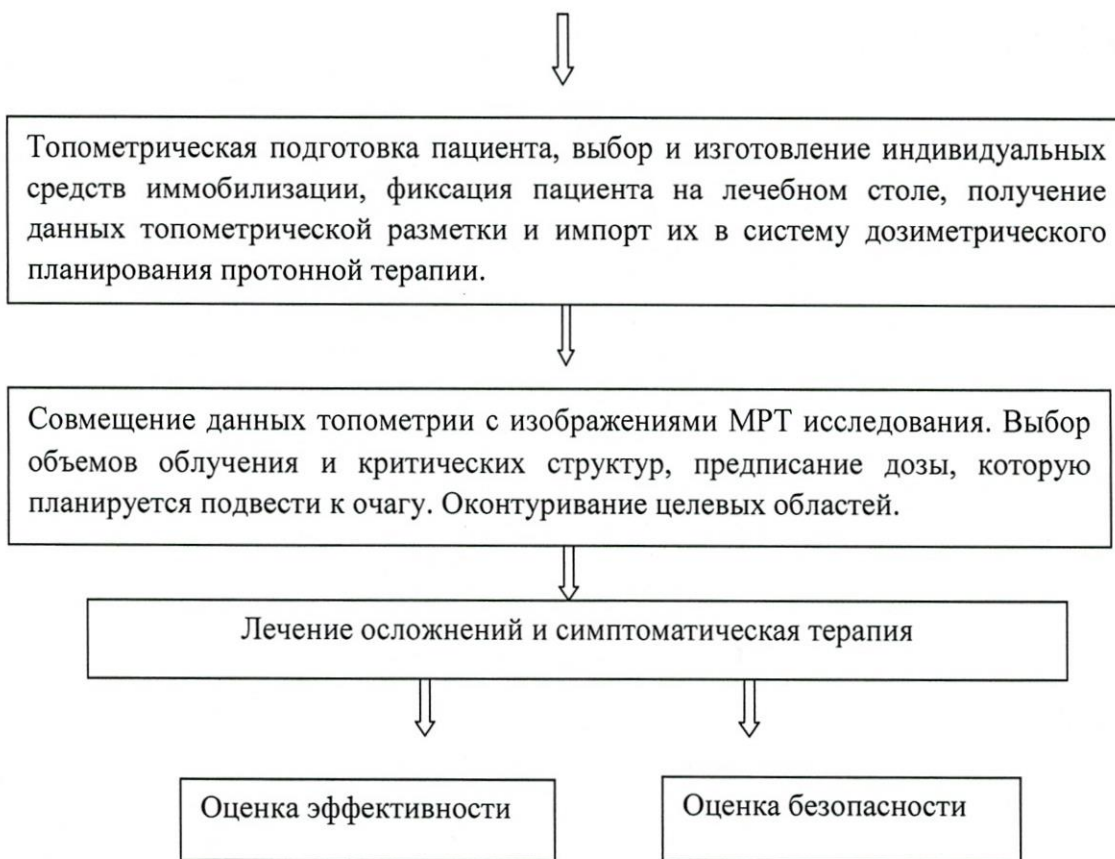
12.2 Описание дизайна клинической апробации с графической схемой

В клиническую апробацию включаются больные с вторичными злокачественными новообразованиями головного мозга (метастазы опухолей молочной железы, легкого, почки, толстой кишки и т.д.). Результаты диагностического обследования пациента анализируются на консилиуме с участием врачей-онкологов, радиотерапевтов, медицинских физиков и химиотерапевтов. Консилиум принимает решение о целесообразности применения протонной терапии в комбинации с лекарственной терапией (Схема терапии подбирается индивидуально, на основе Практических рекомендаций RUSSCO и группы экспертов ESMO-ASCO в зависимости от клинической ситуации). Выполняется топометрическая компьютерная томография в фиксирующей термопластической маске предпочтительно с контрастным усилением, МРТ головного мозга с внутривенным контрастированием. Затем радиотерапевт с участием медицинского физика производит выбор объемов облучения и критических зон (органов). Производится их оконтуривание с использованием методики совмещения изображений данных топометрической разметки и МРТ исследований, определяются предписываемые и толерантные дозы на окружающие нормальные органы и ткани, режим фракционирования, количество полей и направления пучков протонов.

Медицинский физик с участием лучевого терапевта выбирает метод доставки пучка протонов, с помощью системы планирования определяет основные физические параметры плана облучения и проводит расчет 3-мерного распределения дозы. Выполняется курс протонной терапии. Набор пациентов – 50 человек.

Графическая схема этапов клинической апробации метода лечения.





12.3 Описание метода, инструкции по его проведению

12.3. 1. Схема проведения процедур исследования.

На первом этапе проводится топометрическая подготовка пациента, выбор и изготовление индивидуальных средств иммобилизации (термопластическая маска, подголовник), получение данных топометрической разметки и импорт их в систему дозиметрического планирования протонной терапии. Далее осуществляется выбор объемов облучения и критических структур (табл.1,2), предписывается доза, которую планируется подвести к очагу и минимизировать на окружающие нормальные органы и ткани (табл. 3,4). В соответствии с предписанными на объем облучения и критические структуры дозами в системе дозиметрического планирования ХЮ рассчитывается программа лечения, его верификации и облучение пациента на аппарате для протонной терапии. При удовлетворительной переносимости - индивидуализированная (лекарственная) терапия.

12.3.2. Примерная схема и отдельные этапы работы медицинского физика (с участием лучевого терапевта) при проведении процедуры терапии вторичных злокачественных новообразований головного мозга в сочетании с лекарственной терапией на основе диагностических и клинических данных пациентов и предписаний радиационного онколога:

- Выбор режима работы с пучком: сканирующий карандашный пучок с использованием гантри;

- Выбор метода доставки пучка к мишени облучения: метод сканирования карандашным пучком
- Определение числа полей и направлений протонных пучков;
- Ввод в систему планирования облучения необходимой клинической информации (данные визуализации и контуры мишени и органов риска, предписанные и толерантные дозы, неопределенности укладки пациентов, возможное движение мишени и органов риска, фракционирование и др.) и физической информации о пациенте (данные и ограничения на параметры пучка, направления облучения, данные дозиметрии, характеристики стола облучения и устройств иммобилизации, параметры полутени (пенумбры), неопределенности входных диагностических, возможные погрешности алгоритма расчета доз и др.);
- Создание с помощью системы дозиметрического планирования плана облучения, обеспечивающего заданные значения предписанных и толерантных доз при уменьшении по возможности интегральной дозы

План облучения включает:

- число пучков и их относительный вес;
- возможные комбинации пучков в отдельной фракции
- данные по каждому пучку, в том числе предписываемые значения пробега (или максимальной энергии в спектре пучка) и ширина модуляции спектра пучка;
- форма апертуры для каждого направления;
- форма компенсаторов пробега для каждого направления;
- параметры продольного и поперечного расширения области высокой дозы для каждого поля;
- воздушный зазор между «нозлом» и пациентом;
- положение изоцентра;
- углы гантри и стола облучения для каждого поля;
- возможное дополнительное фотонное облучение пациента;

Далее проводится учет движения мишени и критических органов и учет относительной биологической эффективности (ОБЭ) протонов на разных участках области высокой дозы.

Если в качестве способа доставки пучка к мишени выбран метод сканирования карандашным пучком, то в задачи медицинского физика входит также:

-

определение технологии подведения дозы: однородное сканирование (англ. US), однородная доза единичного поля (англ. SFUD) или однородная доза многопольного облучения (MFUD);

- определение размера «пятна» облучения для отдельного карандашного пучка
- определение числа и шага слоев облучения, формы области высокой дозы и параметров тонких лучей для каждого слоя;
- определение интенсивности пучка для каждого слоя облучения
- Контрольные измерения пучка и дозы в соответствии с рекомендациями МАГАТЭ TSR398 перед началом каждого облучения;
- Измерение дозы за фракцию и суммарной дозы за весь курс облучения для каждого пациента;
- Предварительная верификация сложных планов облучения на фантомах;

Описанные в протоколе клинической апробации методы, схемы и отдельные этапы работ вовлеченных специалистов подразумевают использование актуальных возможностей системы протонной терапии на момент исследования. А также непрерывное обучение специалистов и своевременное обновление системы и ее отдельных компонентов.

12.3.3. Рекомендации по планированию лечения вторичных опухолей мозга.

- В зависимости от местоположения, объема и дозы, согласно рекомендуется:
 - применять несколько полей для уменьшения интегральной дозы;
 - избегать лучей, проходящих через сосцевидные отростки и клиновидные / верхнечелюстные пазухи, что как правило, позволяет уменьшить неопределенность в определении пробега протонов;
 - темные поля, применение которых не рекомендуется в фотонной терапии из-за проблем, связанных с выходом излучения в организм, являются допустимыми в протонной терапии из-за конечности пробега протонов. Их применение в протонной терапии часто позволяет создать более надежный план с меньшей неопределенностью пучка при условии, что пучки не проходят через смешанные ткани с гетерогенными рентгенологическими плотностями.
 - Из-за неопределенности радиобиологических характеристик протонов в конце пробега предпочтительно избегать лучей, которые заканчиваются на границе с критической структурой, такой как оптический путь или ствол мозга, особенно если

назначаемая доза приближается к толерантной дозе в тканях.

Таблица 1

Заданные значения очерчивания			
Целевые	GTV – gross tumor volume - объем, который включает в себя визуализируемую опухоль.	CTV – клинический объем мишени (CTV – clinical target volume) - объем, который включает в себя не только опухоль, но и зоны субклинического распространения опухолевого процесса;	PTV - планируемый объем мишени (PTV – planning target volume) – объем облучения, который больше клинического объема мишени и который дает гарантию облучения всего объема мишени.
Первичные	GTV = макроскопически видимое поражение	CTV = GTV	PTV = CTV + Допуск на коррекцию положения (больного)

Таблица 2

Возможные близлежащие критические органы (применяются в зависимости от области облучения)	
Спинальный мозг	Оконтуривать целиком;
ствол головного мозга	Оконтуривать целиком;
хиазма	Оконтуривать целиком;
зрительный нерв	Оконтуривать целиком;
хрусталик	Оконтуривать целиком;
ушная раковина	Оконтуривать целиком;
Височные доли	Оконтуривать целиком;
Гипокамп	Оконтуривать целиком;
Гипоталамус	Оконтуривать целиком;
Гипофиз	Оконтуривать целиком;

Таблица 3¹

Протонная терапия:				
Целевая область	Разовая очаговая доза Гр (ОБЭ)	Количество фракций	Суммарная очаговая доза Гр (ОБЭ)	Фракций за неделю
Первичные	3,0	14-17 фракций в зависимости от гистологии опухоли	42-51	5

*(ОБЭ-относительная биологическая эффективность. На основе обширных зарубежных клинических данных, известно, что протонное излучение в клинически значимых диапазонах энергий отождествляется с рентгеновским или электронным излучением, при этом физическая доза должна быть скорректирована поправочным коэффициентом ОБЭ, который для протонов равна 1,1, для достижения того же самого биологического эффекта.

1 – Определение допусков на коррекцию мишени, а также предписанные дозы могут варьироваться в процессе исследования метода клинической апробации по мере накопления информации и на основе промежуточного анализа показателей эффективности проводимого лечения.

Таблица 4²

Орган/OAR	α/β (Гр)	Дозовое ограничение EQD2
Мозг	2	$V_{60} \leq 3 \text{ см}^3$
Ствол мозга	2	$0,03 \text{ см}^3 \leq 60 \text{ Гр}$
		Внутри $D_{0,03 \text{ см}^3} \leq 54 \text{ Гр}$
Хиазма и оптический путь	2	$D_{0,03 \text{ см}^3} \leq 55 \text{ Гр}$
Улитка	3	$D_{\text{mean}} \leq 45 \text{ Гр}$
		$D_{\text{mean}} \leq 32 \text{ Гр}$
Роговица	3	$D_{0,03 \text{ см}^3} \leq 50 \text{ Гр}$
Гиппокамп	2	$D_{40\%} \leq 7,3 \text{ Гр}$
Слезная железа	3	$D_{\text{mean}} \leq 50 \text{ Гр}$
Линза	1	$D_{0,03 \text{ см}^3} \leq 10 \text{ Гр}$
Гипофиз	2	$D_{\text{mean}} \leq 45 \text{ Гр}$
Сечатка	3	$D_{0,03 \text{ см}^3} \leq 45 \text{ Гр}$
Кожа	2	$D_{0,03 \text{ см}^3} \leq 25 \text{ Гр}$

2 – уровни дозовой нагрузки на критические органы для проводимой терапии определяются ОБЭ, выбранным фракционированием и расположением органа относительно облучаемого объема.

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

Анализ переносимости терапии будет проанализирован сразу после завершения курса терапии, оценка уменьшения размеров очагов – через 3 и 6 месяцев с момента окончания курса протонной терапии. Оценка результатов лечения и выживаемости без прогрессирования через 6 месяцев после завершения терапии.

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

В индивидуальной регистрационной карте (ИРК) клинической апробации будут регистрироваться основные показатели жизнедеятельности организма (вес, рост, температура тела, частота сердечных сокращений, частоты дыхания, артериальное давление), данные

физикального обследования с оценкой параметров внутренних органов, критерии функционирования органа зрения, слуха, центральной нервной системы. Кроме того, планируется фиксация лабораторных и инструментальных показателей: показатели локального контроля (МРТ, ПЭТ/КТ), случаи возникновения ранних лучевых реакций и поздних повреждений, количественные характеристики дозовых распределений протонной терапии.

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:

- Возраст старше 18 лет, морфологически верифицированный диагноз первичного злокачественного новообразования.
- Вторичные злокачественные новообразования головного мозга (метастазы опухолей молочной железы, в том числе с положительным Her2 статусом; легкого, в частности при наличии активирующих мутаций EGFR, транслокации ALK, ROS1, и экспрессией PD-L1 \geq 50% опухолевых клеток; почки; толстой кишки, в том числе без мутаций RAS и BRAF, наличием микросателлитной нестабильности; меланома, в том числе при отсутствии мутации в гене BRAF и т.д.) при наличии 1-3 метастатических узлов в головном мозге, при размерах узлов до 3,0 см.
- Отсутствие экстракраниальных метастазов, либо стабилизации экстракраниального метастатического процесса (на фоне ранее проведенного хирургического, лучевого и лекарственного лечения)
- Общее состояние по шкале ECOG (не менее 2 баллов) (Приложение 1)
- Предполагаемая продолжительность жизни не менее 12 недель.
- Информированное согласие пациента на проведение курса протонной терапии в сочетании с лекарственной терапией.

14. Критерии не включения пациентов:

- Возраст младше 18 лет. Кахексия. Военнослужащие и лица, страдающие психическими расстройствами.
- Острое инфекционное заболевание. Тяжелые конкурирующие системные заболевания, несовместимые с проведением курса протонной терапии в сочетании с системной

терапией.

- Невозможность соблюдения требований к соответствию доз, подводимых к критическим органам и объемам, толерантным значениям. Беременные и кормящие женщины.

15. Критерии исключения пациентов из клинической апробации.

Пациенты имеют право в любое время отозвать свое согласие и прекратить участие в процедурах без ущерба для дальнейшего лечения. Участие пациента в клинической апробации может быть прекращено в любой момент по решению врача. Возможными причинами прекращения участия пациента в клинической апробации по решению исследователя могут быть:

- Противопоказания к протонной терапии в сочетании с лекарственной противоопухолевой терапией;
- Диагностирование сопутствующего заболевания, которое не позволяет продолжать принимать участие в клинической апробации или требует такого изменения предполагаемого метода протонной терапии, которое не допускается в клинической апробации;
- Пациент отказывается принимать участие в клинической апробации;
- Непереносимые нежелательные явления, которые могут быть связаны или не связаны с проводимой клинической апробацией;
- Любые другие причины по усмотрению врача.

VI. Медицинская помощь в рамках клинической апробации

16. Вид, профиль и условия оказания медицинской помощи

Вид помощи – медицинская помощь в рамках клинических апробаций: Профиль — дневной стационар. Условия оказания – плановая.

17. Перечень медицинских услуг (медицинских вмешательств)

В рамках клинических апробаций будут применены медицинские услуги в соответствии с Приказом Минздравсоцразвития РФ от 27.12.2011 N 1664Н «Об утверждении номенклатуры медицинских услуг».

1. Медицинские мероприятия для диагностики заболевания, состояния

Прием (осмотр, консультация) врача-специалиста			
Код медицинской	Наименование медицинской услуги	Усредненный показатель	Усредненный показатель

услуги		частоты предоставления	кратности применения
B01.023.001	Прием (осмотр, консультация) врача-невролога	1	1
B01.027.001	Прием (осмотр, консультация) врача-онколога	1	1
B01.038.003	Осмотр (консультация) врачом-радиотерапевтом первичный	1	1
B01.047.001	Прием (осмотр, консультация) врача-терапевта первичный	0,5	1
Лабораторные методы исследования			
Код медицинской услуги	Наименование медицинской услуги	Усредненный показатель частоты предоставления	Усредненный показатель кратности применения
A12.05.005	Определение основных групп крови (А, В, 0)	1	1
A12.05.006	Определение резус-принадлежности	1	1
A12.06.011	Проведение реакции Вассермана (RW)	1	1
A26.06.036	Определение антигена к вирусу гепатита В (HBsAg Hepatitis B virus) в крови	1	1
A26.06.041	Определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусному гепатиту С (Hepatitis C virus) в крови	1	1
A26.06.048	Определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-1 (Human immunodeficiencyvirus HIV 1) в крови	1	1
A26.06.049	Определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-2 (Human immunodeficiencyvirus HIV 2) в крови	1	1
B03.016.003	Общий (клинический) анализ крови развернутый	1	1

В03.016.004	Анализ крови биохимический общетерапевтический	1	1
В03.016.006	Анализ мочи общий	1	1
Инструментальные методы исследования			
Код медицинской услуги	Наименование медицинской услуги	Усредненный показатель частоты предоставления	Усредненный показатель кратности применения
А05.10.006	Регистрация электрокардиограммы	1	1
А05.23.009	Магнитно-резонансная томография головного мозга	1	1
А05.23.009.001	Магнитно-резонансная томография головного мозга с контрастированием	1	1
А06.23.004.002	Компьютерная томография головы спиральная с контрастированием	1	1

2. Медицинские услуги для лечения заболевания, состояния и контроля за лечением

Прием (осмотр, консультация) и наблюдение врача-специалиста			
Код медицинской услуги	Наименование медицинской услуги	Усредненный показатель частоты предоставления	Усредненный показатель кратности применения
В01.023.002	Прием (осмотр, консультация) врача-невролога повторный	1	3
В01.027.002	Прием (осмотр, консультация) врача-онколога повторный	1	1
В01.038.004	Осмотр (консультация) врачом-радиотерапевтом повторный	1	1
В01.047.002	Прием (осмотр, консультация) врача-терапевта повторный	0,4	2

Лабораторные методы исследования			
Код медицинской услуги	Наименование медицинской услуги	Усредненный показатель частоты предоставления	Усредненный показатель кратности применения
В03.016.003	Общий (клинический) анализ крови развернутый	1	6
А09.05.007	Исследование уровня железа сыворотки крови	1	6

A09.05.010	Исследование уровня общего белка в крови	1	6
A09.05.017	Исследование уровня мочевины в крови	1	6
A09.05.020	Исследование уровня креатинина в крови	1	6
A09.05.021	Исследование уровня общего билирубина в крови	1	6
A09.05.022	Исследование уровня связанного билирубина в крови	1	6
A09.05.023	Исследование уровня глюкозы в крови	1	6
A09.05.026	Исследование уровня холестерина в крови	1	6
A09.05.046	Исследование уровня щелочной фосфатазы в крови	1	6
A09.05.049	Исследование уровня факторов свертывания в крови	1	6
B03.016.006	Анализ мочи общий	1	6

Инструментальные методы исследования			
Код медицинской услуги	Наименование медицинской услуги	Усредненный показатель частоты предоставления	Усредненный показатель кратности применения
A05.10.006	Регистрация электрокардиограммы	0,5	2
A05.23.009	Топометрия компьютерная томографическая с контрастированием	1	1
A05.30.009	Топометрия магнитно-резонансная томографическая (МРТ разметка)	0,5	1
A05.23.009.007	Магнитно-резонансная томография с контрастированием (топометрическая)	0,9	1
A05.23.009.001	Магнитно-резонансная томография головного мозга с контрастированием	1	1,5
A06.23.004.002	Компьютерная томография головы спиральная с контрастированием	1	1
A07.30.021	Дозиметрический и радиометрический контроль лучевой терапии	1,5	2
Немедикаментозные методы профилактики, лечения и медицинской реабилитации			

Код медицинской услуги	Наименование медицинской услуги	Усредненный показатель частоты предоставления	Усредненный показатель кратности применения
A07.30.009.002	Конформная дистанционная лучевая терапия пучками нейтронов, протонов и тяжелых ионов	27	1
A09.05.007	Изготовление фиксирующих устройств	1,5	2

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

Таблица 6. Лекарственные препараты для медицинского применения.

Код	Анатомо-терапевтическо-химическая классификация	Наименование лекарственного препарата	Усредненный показатель частоты предоставления	Единицы Измерения	ССД <***>	СКД <****>
Препараты для лечения и профилактики поражения слизистой желудка на фоне проведения химиотерапии и/или сопутствующей терапии						
A02BC	Ингибиторы протонового насоса		0,2			
		Омепразол		мг в/в	40	200
Противорвотные препараты						
A03FA	Стимуляторы моторики желудочно-кишечного тракта		0,1			
		Метоклопрамид		мг в/в	30	450
A04AA	Блокаторы серотониновых 5HT3-рецепторов		1			
		Ондансетрон		мг в/в	16	160

Препараты для предупреждения и купирования отека головного мозга						
B05BC 01	Диуретики	Маннитол		1–1,5 г/кг	150	140– 180 г.
	H-холинолитики	Пентамин	0,5	В/м	3	9
H02AB	Глюкокортикоиды		0,2			
		Метилпреднизолон		мг в/в	80	160
		Преднизолон		мг в/в	60	300
		Дексаметазон		мг в/в	8	16
Препараты для купирования болевого синдрома						
M01AB	Производные уксусной кислоты и родственные соединения		0,15			
		Диклофенак		мг в/м	100	500
		Кеторолак		мг в/м	30	420

Лекарственная терапия вторичных злокачественных новообразований головного мозга

Схема терапии подбирается индивидуально, на основе Практических рекомендаций RUSSCO и группы экспертов ESMO-ASCO в зависимости от клинической ситуации (первичная локализации опухоли, предшествующая химиотерапия, наличие противопоказаний, развитие нежелательных побочных реакций, ответ на терапию).

1. Темозоломид 200 мг/м² внутрь 5 дней, каждые 3–4 недели не более 2 лет (х/т)
2. Кризотиниб 250 мг 2 раза в день перорально постоянно
3. Церитиниб 450 мг в сутки перорально постоянно
4. Алектиниб 150 мг 4 раза в сутки перорально постоянно
5. Трастузумаб – 6-8- мг/кг внутривенно капельно 1 раз в 3 недели постоянно
6. Пертузумаб 420-840 мг внутривенно капельно 1 раз в 3 недели
7. Эрлотиниб 100-150 мг в сутки перорально постоянно
8. Гефитиниб 250 мг 1 раз в сутки в сутки перорально постоянно

9. Осимертиниб 80 мг 1 раз в сутки перорально постоянно
10. Афатиниб 50 мг 1 раз в сутки перорально постоянно
11. Вемурафениб 960 мг 2 раза в сутки перорально постоянно
12. Ниволумаб 3 мг/кг внутривенно капельно 1 раз в 2 недели постоянно
13. Пембролизумаб 200 мг внутривенно капельно 1 раз в 3 недели постоянно
14. Ипилимумаб 0,3 до 10 мг/кг каждые 3 нед, совокупно — 4 дозы, внутривенно капельно

3. Услуги медицинских физиков для проведения процедуры протонной лучевой терапии

Код медицинской услуги	Наименование услуги	Усредненный показатель частоты предоставления	Усредненный показатель кратности применения	Время на выполнение одной процедуры
owd	Создание индивидуального плана лечения с использованием коммерческой системы планирования	1	1-3	4-10 ч
	Верификация плана лечения	1	1-3	60 мин
	Контрольные измерения пучка и дозы в соответствии с рекомендациями МАГАТЭ TSR398 перед началом каждого облучения	1	1	60 мин
	Регулярная проверка системы протонной терапии и ее компонентов в соответствии с принятой программой «Гарантия качества» лучевой терапии.	1	5	6

VII. Оценка эффективности

В параметры эффективности протонной терапии вторичных злокачественных новообразований головного мозга в комбинации с системной противоопухолевой терапией выделяем стабилизацию или прогрессирование процесса, частичную и/или полную регрессию заболевания на основании показателей МРТ, ПЭТ-КТ головы с внутривенным

контрастированием согласно критериям RECIST. А также токсичность терапии, возникновение ранних и поздних лучевых реакций, количественные характеристики дозовых распределений, позволяющие проводить сравнение с конвенциональной дистанционной фотонной терапией. Результаты наблюдения и клинический эффект планируется фиксировать в регистре больных через 3 и 6 месяцев после окончания курса лечения.

19. Перечень параметров эффективности: достижение стабилизации, частичного или полного ответа на лечение или стабилизации согласно критериям RECIST (приложение 6) через 3 и 6 месяца после окончания курса лечения, выживаемость без признаков прогрессирования. Результаты наблюдения и клинический эффект планируется фиксировать в регистре больных через 3 и 6 месяцев после окончания курса лечения.

20. Перечень критериев дополнительной эффективности:

- частота и характер побочных эффектов, определяемых в соответствии со шкалой СТСАЕ, версии 4.0,
- особенности лучевых повреждений в течение трех месяцев после окончания курса лечения с помощью критериев разработанных Американской онкологической группой по радиационной терапии Radiation Therapy Oncology Group – RTOG (Приложение 7).

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

Анализ переносимости терапии будет проанализирован сразу после завершения курса терапии по выраженности лучевых реакций. Оценка уменьшения размеров очагов - через 3 месяца после окончания лечения. В дальнейшем планируется проспективное наблюдение за пациентами с контрольными точками в 3 и 6 месяцев с момента окончания курса протонной терапии. В индивидуальной регистрационной карте клинической апробации будут фиксироваться: состояние пациента и лабораторные данные до начала клинической апробации, сведения из истории болезни, амбулаторной карты и карта облучения пациента, а также частота осложнений, рецидивов по каждому пациенту.

VIII. Статистика

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

Сбор данных будет осуществляться путем заполнения индивидуальных регистрационных карт (ИРК) по каждому пациенту. Ответственный исполнитель заполняет

данные о пациентах в соответствии с регламентом заполнения ИРК. Для анализа будут использоваться в соответствии со стандартными алгоритмами вариационной статистики с помощью пакета программ Statistics 10. Для каждого показателя, измеряемого по количественной шкале, будет рассчитана 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, ранговых показателей – по 2 – критерию Фишера. По данным исследования IDNT, стандартное отклонение изменений показателей эффективности по сравнению с исходным уровнем может составлять до 0,25.

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

Желаемая статистическая мощность анализа при допустимом уровне ошибки I рода $>0,05$ принимается равной 0,9, что даёт возможность делать достоверный вывод о том, что искомый эффект отсутствует (верна H_0). Планируется, что в исследовании примут участие пациенты максимально сходными исходными характеристиками, т.е. выборки будут репрезентативны. Ожидаемый размер эффекта (E_s) =0.8. Доказательность эффективности протонной терапии возможна при анализе группы не менее 30 пациентов. С учетом 10 % пациентов, попадающих под критерии исключения, от числа обратившихся, 50 больных достаточно для оценки эффективности. Планируемое количество пациентов обосновано потребностями статистического анализа и составит 50 человек.

IX. Объем финансовых затрат.

24. Описание применяемого метода расчета объема финансовых затрат.

Финансовые затраты на оказание медицинской помощи одному пациенту по настоящему протоколу клинической апробации определяются исходя из затрат, непосредственно связанных с оказанием медицинской помощи одному пациенту по протоколу клинической апробации, и затрат на общехозяйственные нужды, которые невозможно отнести напрямую к затратам, непосредственно связанным с оказанием

медицинской помощи одному пациенту по протоколу клинической апробации, и к затратам на содержание имущества.

В составе финансовых затрат, непосредственно связанных с оказанием медицинской помощи по протоколу клинической апробации одному пациенту, учитываются следующие группы финансовых затрат: а) затраты на оплату труда и начисления на выплаты по оплате труда основного и вспомогательного персонала, принимающего непосредственное участие в оказании медицинской помощи одному пациенту по протоколу клинической апробации; б) затраты на приобретение материальных запасов, потребляемых в процессе оказания медицинской помощи одному пациенту по протоколу клинической апробации. В составе финансовых затрат на общехозяйственные нужды выделяются следующие группы затрат: а) затраты на коммунальные услуги; б) затраты на содержание объектов недвижимого имущества, закрепленного за Центром на праве оперативного управления или приобретенного Центром за счет средств, выделенных ему из федерального бюджета, а также недвижимого имущества, находящегося у Центра на основании договора аренды или безвозмездного пользования, эксплуатируемого в процессе оказания медицинской помощи одному пациенту по настоящему протоколу клинической апробации; в) затраты на содержание объектов особо ценного движимого имущества, закрепленного за Центром или приобретенного им за счет средств федерального бюджета; г) затраты на приобретение услуг связи; д) затраты на оплату труда и начисления на выплаты по оплате труда работников, которые не принимают непосредственного участия в оказании медицинской помощи по протоколу клинической апробации одному пациенту (административно- управленческого, административно-хозяйственного, вспомогательного и иного персонала, не принимающего непосредственное участие в оказании государственной услуги). е) иные затраты: содержание и техническое обслуживание системы протонной терапии.

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

- Нормативный – используется для расчета норматива затрат на оплату труда и начислений на выплаты по оплате труда основного и вспомогательного персонала, принимающего непосредственное участие в оказании медицинской помощи по протоколу клинической апробации, а также для расчета норматива затрат на приобретение материальных запасов. При применении этого метода затраты на оказание единицы услуги определяются путем умножения стоимости единицы группы затрат (рабочего времени персонала, расходных материалов) на количество единиц группы затрат, необходимых для

оказания единицы услуги.

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

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

25.1 Перечень медицинских услуг (медицинских вмешательств) в рамках клинической апробации метода «Применение метода протонной терапии вторичных злокачественных новообразований головного мозга в комбинации с таргетной и иммунотерапией».

№	Название
1.	Сбор анамнеза и жалоб терапевтический
2.	Измерение роста, частоты дыхания, частоты сердцебиения
3.	Измерение артериального давления на периферических артериях
4.	Измерение базальной температуры, массы тела
5.	Проведение электрокардиографических исследований
6.	Расшифровка, описание и интерпретация электрокардиографических данных
7.	Прием (осмотр, консультация) врача - невролога
8.	Прием (осмотр, консультация) врача - онколога
9.	Осмотр (консультация) врачом-радиотерапевтом первичный
10.	Прием (осмотр, консультация) врача - терапевта первичный
11.	Разметка пациента на компьютерном томографе
12.	Создание индивидуального плана лечения с использованием коммерческой системы планирования
13.	Верификация плана лечения
14.	Контрольные измерения пучка и дозы в соответствии с рекомендациями МАГАТЭ TSR 398 перед началом каждого облучения
15.	Назначение лекарственной терапии
16.	Оценка эффективности лечения неврологом, онкологом, радиотерапевтом
17.	Взятие крови из пальца, из периферической вены
18.	Рентгенография легких

19.	Общий (клинический) анализ крови развернутый
20.	Коагулограмма (ориентировочное исследование системы гемостаза)
21.	Исследование уровня железа сыворотки крови
22.	Исследование уровня общего белка в крови
23.	Исследование уровня мочевины в крови
24.	Исследование уровня креатинина в крови
25.	Исследование уровня общего билирубина в крови
26.	Исследование уровня связанного билирубина в крови
27.	Исследование уровня глюкозы в крови
28.	Исследование уровня холестерина в крови
29.	Исследование уровня щелочной фосфатазы в крови
30.	Исследование уровня факторов свертывания в крови
31.	Анализ мочи общий
32.	Определение основных групп крови (А, В, 0)
33.	Определение резус-принадлежности
34.	Проведение реакции Вассермана (RW)
35.	Определение антигена к вирусу гепатита В (HBsAg Hepatitis B virus) в крови
36.	Определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусному гепатиту С (Hepatitis C virus) в крови
37.	Определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-1 в крови
38.	Топометрия компьютерная томографическая с контрастированием
39.	Топометрия магнитно-резонансная томографическая (МРТ разметка)
40.	Магнитно-резонансная томография с контрастированием (топометрическая)
41.	Магнитно-резонансная томография головного мозга с контрастированием
42.	Компьютерная томография головы спиральная с контрастированием
43.	Дозиметрический и радиометрический контроль лучевой терапии
44.	Немедикаментозные методы профилактики, лечения и медицинской реабилитации
45.	Конформная дистанционная лучевая терапия пучками нейтронов, протонов и тяжелых ионов
46.	Изготовление фиксирующих устройств
47.	Оценка врачом-радиологом ранних лучевых реакций и поздних лучевых осложнений

Планируемое количество случаев апробации – 50. Финансовые затраты на оказание медицинской помощи пациентам группы сравнения планируются отдельно и не входят в рамки финансирования апробируемого метода.

25.2 Расчет финансовых затрат на оказание медицинской помощи 1 (одному) пациенту по каждому протоколу клинической апробации методов лечения протонной терапией в сочетании с лекарственной терапией.

Наименование затрат	Сумма (руб.)
1. Затраты на оплату труда с начислениями на выплаты по оплате труда работников, непосредственно связанных с оказанием медицинской помощи по каждому протоколу клинической апробации	644 946,00
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	1 077 500,00
3. Иные затраты, непосредственно связанные с реализацией протокола клинической апробации (содержание и техническое обслуживание системы протонной терапии)	661 600,00
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)	1 021 734,00
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	138 100,00
Итого:	3 405 780,00

Предварительный расчет финансовых затрат на оказание медицинской помощи в рамках клинических апробаций на период 2019г

Год	Количество пациентов	Сумма
2019	50	170 289 000,00

Генеральный директор

ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна

ФМБА России



А.С. Самойлов

I. Шкала ECOG (0-4 балла)

баллы	Активность
0	Больной полностью активен, способен выполнять все, как и до заболевания (90-100% по шкале Карновского)
1	Больной неспособен выполнять тяжелую, но может выполнять легкую или сидячую работу (например, легкую домашнюю или канцелярскую работу, 70-80% по шкале Карновского)
2	Больной лечится амбулаторно, способен к самообслуживанию, но не может выполнять работу. Более 50% времени бодрствования проводит активно – в вертикальном положении (50-60% по шкале Карновского)
3	Больной способен лишь к ограниченному самообслуживанию, проводит в кресле или постели более 50% времени бодрствования (30-40% по шкале Карновского)
4	Инвалид, совершенно не способен к самообслуживанию, прикован к креслу или постели (10-20% по шкале Карновского)

Общие критерии токсичности (СТСАЕ), 4,0

- Первая степень – мягкая токсичность; нет симптомов или незначительные симптомы; показано только наблюдение, медицинское вмешательство не требуется;
- Вторая степень – средняя токсичность; требуется местное или неинвазивное вмешательство; возможно, ограничения в быту.
- Третья степень – тяжелая или медицински-значимая, но не угрожающая; требуется госпитализация или продление текущей госпитализации; выраженное ограничение функций самообслуживания.
- Четвертая степень – состояние, угрожающее жизни; требуется экстренное медицинское вмешательство.
- Пятая степень – смерть из-за токсичности

Приложение 2

Форма информированного согласия на участие в клинической апробации:
«Применение метода протонной терапия вторичных злокачественных новообразований
головного мозга в сочетании с таргетной терапией».

Подтверждаю следующее:

- Я проинформирован(а) о программе, понял(а) ее содержание и имел(а) достаточно времени для того, чтобы обдумать возможность участия в данной программе.
- Я удовлетворен(а) ответами на все мои вопросы.
- Я выражаю добровольное согласие на участие в данной программе; выполнение процедур, предусмотренных программой; и предоставление информации, которая потребуется от меня лечащему врачу, медицинским сестрам и другому медицинскому персоналу, участвующему в данной программе.
- Я понимаю, что могу отказаться от участия в программе в любое время без указания причины и без ущерба для получения медицинской помощи или ущемления моих прав.

Подписывая этот документ, я соглашаюсь на участие в данной программе в соответствии с настоящей формой согласия.

Мое имя (или имя моего представителя):

Подписано (мною или моим представителем):

Паспорт серия _____ № _____

Выдан _____
дата выдачи _____ кем выдан _____

_____ кем выдан _____ Дата: _____

Медицинский работник:

- Я полностью и подробно разъяснил(а) суть программы лицу, указанному выше, и подтверждаю, что, насколько я могу судить, это лицо четко понимает характер и преимущества участия в данной программе.
- Я подтверждаю, что предоставил(а) указанному лицу полную возможность задавать вопросы о программе и ответил(а) на все заданные вопросы правильно и в меру своей компетентности.
- Я подтверждаю, что пациент принял решение об участии в программе без какого-либо давления, свободно и добровольно.
- Я подтверждаю, что пациенту выдан экземпляр данного информационного листка и формы согласия

Мое имя:

Подпись:

Дата:

Приложение 3

Информированное согласие на проведение протонной терапии вторичных злокачественных новообразований головного мозга в сочетании с таргетной терапией

На основании ст.31,32 закона «Основы законодательства РФ об охране здоровья граждан» от 22.07.03г. № 5487-1,

Я _____ (фамилия, имя, отчество)

пациент(ка) _____ (указать полное наименование клинического отделения)

даю свое согласие на применение для моего лечения методик с применением протонной терапии

Мне подробно разъяснены цели и процедуры планируемого лечения. Я согласен(а) с тем, что объем лечебно-диагностических процедур будет определяться лечащим врачом в соответствии с имеющимися показаниями и противопоказаниями.

Я и мои родственники (законные представители) предупреждены о возможности развития побочных реакций и осложнений планируемого лечения.

Мне сообщено, что медицинский персонал будет принимать меры для предупреждения развития потенциальных осложнений (если таковые меры существуют) и проводить необходимое лечение в случае их развития.

-Мне была предоставлена полная информация о планируемом лечении, включая информацию о возможных преимуществах и риске, достаточная для принятия взвешенного решения. Я получил(а) исчерпывающие ответы на все вопросы. Значение медицинской терминологии мне разъяснено и понятно.

Я подтверждаю своей подписью моё добровольное согласие на проведение мне лечения по вышеуказанной методике.

Пациент _____ Дата _____
Лечащий врач _____ Дата _____
Зав. отделением _____ Дата _____

Приложение 4

Проект индивидуальной регистрационной карты наблюдения пациента в рамках клинической апробации протонной терапии вторичных злокачественных новообразований головного мозга и мозговых оболочек в сочетании с таргетной терапией

1	Номер стационарной карты	
2	ФИО	
3	Возраст	
4	Индекс массы тела	
5	Анамнестические указания на расстройства неврологической системы (слух, зрение, неврологический статус)	
6	Ранее проведенные инструментальные методы исследования (КТ, МРТ, ПЭТ/КТ головного мозга)	
7	Ранее диагностированные опухоли	
8	Ранее проведенная лучевая терапия головного мозга	
9	Ранее перенесенные операции в области головы	
10	Сопутствующие заболевания	
11	Нейродегенеративные заболевания	
12	Первоначальный размер очага	
13	Наличие отека	
14	Стадия основного заболевания по TNM	<ul style="list-style-type: none"> • I • II • III
15	Биопсия очага	Да/Нет Дата:
16	Рентгеновское или КТ исследования грудной клетки	Описание, дата
17	Позитронно-эмиссионная томография	
18	Предлучевая подготовка к ПЛТ	Описание, дата

19	Дата начала ПЛТ	Дата
20	Дата окончания ПЛТ	
21	Доза на целевой объем	Гр
22	Доза на ствол мозга	Гр
23	Доза на оптический путь	Гр
24	Доза на височные доли	
25	Доза на гипофиз	
26	Доза на гипоталамус	
27	Доза на гипокамп	
28	Технология ПЛТ	<ul style="list-style-type: none"> • IMPT • PBS
29	Эффект от проведенного лечения	<ul style="list-style-type: none"> • Полный эффект • Частичный эффект • Стабилизация • Прогрессирование
30	Поздние лучевые реакции (потеря слуха, потеря или снижение зрения, краниальная нейропатия или некроз)	Да/Нет
31	Локальные рецидивы/ Дата прогрессирования заболевания	
32	Дата смерти	
33	Причина смерти	<ul style="list-style-type: none"> • Прогрессирование • Другая причина не связанная с прогрессированием процесса

Приложение 5

Этапы работы медицинского физика (с участием лучевого терапевта) при проведении процедуры протонной ЛТ на циклотроне на основе диагностических и клинических данных пациентов и предписаний радиационного онколога

Код медицинской услуги	Наименование услуги	Усредненный показатель частоты предоставления <u><1></u>	Усредненный показатель кратности применения
	Выбор режима работы с пучком: горизонтальный пучок или вертикальный пучок с использованием гантри;	1	1
	Выбор метода доставки пучка к мишени облучения: метод пассивного рассеяния или метод сканирования тонкого луча;	1	1
	Определение числа полей и направлений протонных пучков;	1	1
	Ввод в систему планирования облучения необходимой клинической информации (данные визуализации и контуры мишени и органов риска, предписанные и толерантные дозы, неопределенности укладки пациентов, возможное движение мишени и органов риска, схема фракционирования и др.) и физической информации о пациенте (данные и ограничения на параметры пучка, направления облучения, данные дозиметрии, характеристики стола облучения и устройств иммобилизации, параметры полутени (пенумбры), неопределенности входных диагностических данных, возможные погрешности алгоритма расчета доз и др.);	1	1

	<p>Создание с помощью системы планирования облучения плана облучения, обеспечивающего заданные значения предписанных и толерантных доз при уменьшении по возможности интегральной дозы, включающий:</p> <ul style="list-style-type: none"> - число пучков и их относительный вес; - возможные комбинации пучков в отдельной фракции; - данные по каждому пучку, в том числе предписываемые значения пробега (или максимальной энергии в спектре пучка) и ширина модуляции спектра пучка; - форма апертуры для каждого направления; - форма компенсаторов пробега для каждого направления; - параметры продольного и поперечного расширения области высокой дозы для каждого поля; - воздушный зазор между «нозлом» и пациентом; - положение изоцентра; - углы гантри и стола облучения для каждого поля; - возможное дополнительное фотонное облучение пациента; 	1	1
	Учет движения мишени и критических органов;	1	1
	Учет относительной биологической эффективности (ОБЭ) протонов на разных участках области высокой дозы	1	1
	Если в качестве способа доставки пучка к мишени выбран метод сканирования тонкого луча, то в задачи медицинского физика входит также:	1	1
	- определение технологии подведения дозы: однородное сканирование (англ. PBS),	1	1

	<p>однородная доза единичного поля (англ. SFUD)или однородная доза многопольного облучения (MFUD)[8,12,13]; - определение размера «пятна» облучения для отдельного тонкого луча; - определение числа и шага слоев облучения, формы области высокой дозы и параметров тонких лучей для каждого слоя; - определение интенсивности пучка для каждого слоя облучения</p>		
	<p>Контрольные измерения пучка и дозы в соответствии с рекомендациями МАГАТЭ TSR398[20] перед началом каждого облучения;</p>	1	1
	<p>Измерение дозы за фракцию и суммарной дозы за весь курс облучения для каждого пациента;</p>	0,25	1
	<p>Предварительная верификация сложных планов облучения на фантомах;</p>	1	1
	<p>Регулярная проверка дозиметрической аппаратуры в соответствии с принятой программой «Гарантия качества» лучевой терапии.</p>	1	1

Приложение 6

Шкала оценки регрессии интракраниальных очагов (RECIST) после лечения.

Измеряемые очаги¹	
Полная регрессия	Все измеряемые очаги не визуализируются на контрольной МРТ с контрастированием
Частичная регрессия	Сумма двух перпендикулярных диаметров всех измеряемых очагов уменьшается более чем на 30% от исходной величины.
Стабилизация	Сумма двух перпендикулярных диаметров всех измеряемых очагов уменьшается менее чем на 30% или увеличивается менее чем на 20% от исходной величины.
Прогрессия	Сумма двух перпендикулярных диаметров всех измеряемых очагов увеличивается более чем на 20% от исходной величины. Появление новых очагов.
¹ -два перпендикулярных диаметра размером 10 мм. каждый (в измерения не включаются киста, полость, некроз)	
Неизмеряемые очаги¹	
Полная регрессия	Все не измеряемые очаги не визуализируются на контрольной МРТ
Стабилизация	Сохранение прежних размеров всех не измеряемых очагов по результатам контрольной МРТ
Прогрессия	Увеличение ² размеров одного или нескольких не измеряемых очагов или Или появление новых очагов.
¹ -один из перпендикулярных диаметров размером 10 мм.	
² – в случае проведения радиохирургии, увеличение очагов требует дифф. диагностики с радионекрозом.	

II. Шкала оценки острых лучевых повреждений для головного мозга

баллы	Проявления повреждений
0	Нет изменений
1	Полный функциональный статус (т.е. сохранена работоспособность с минимальными неврологическими находками, лечение не требуется)
2	Существующие неврологические проявления достаточны для того чтобы потребовался домашний уход, может потребоваться сиделка, лечение включающее стероиды, противосудорожные препараты
3	неврологические проявления, требующие госпитализации для лечения
4	Серьезные неврологические нарушения, включающие параличи, кому эпилептические припадки более 3х раз в неделю несмотря на лечение, требуется госпитализация.
5	смерть пациента в результате лучевого повреждения

Шкала оценки поздних лучевых повреждений для головного мозга

Степень	Проявления
0	Нет изменений
1 степень	Легкая головная боль, небольшая летаргия
2 степень	Умеренная головная боль, выраженная летаргия
3 степень	Сильные головные боли, выраженная дисфункция ЦНС (частичная потеря силы или дискинезия)
4 степень	Судорожные припадки или параличи, кома
5 степень	Смерть прямо связанная с поздними радиационными эффектами.