

Заявление о рассмотрении протокола клинической апробации

1	Наименование федеральной медицинской организации, научной или образовательной организации, осуществляющей деятельность в сфере охраны здоровья, являющейся разработчиком протокола клинической апробации	Федеральное государственное автономное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр «Лечебно-реабилитационный центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГАУ «НМИЦ ЛРЦ» Минздрава России)
2	Адрес места нахождения организации	125367, Москва, Ивановское шоссе, 3
3	Контактные телефоны и адреса электронной почты	8(499)193-40-80 8(495)942-40-41 info@med-rf.ru Салчак Чаяна Тогус-ооловна Salchak@med-rf.ru
4	Название предлагаемого для клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации	Стереотаксическая радиохирургия метастазов в лимфатических узлах
5	Число пациентов, необходимое для проведения клинической апробации	2021 год – 20 2022 год – 30 2023 год - 30

Приложение:

1. Протокол клинической апробации.
2. Индивидуальная регистрационная карта пациента.
3. Согласие на опубликование протокола клинической апробации на официальном сайте Минздрава России в сети «Интернет»

Директор
ФГАУ «НМИЦ ЛРЦ» Минздрава России
д.м.н., профессор



«28» февраля 2020 года

Протокол клинической апробации метода лечения

Идентификационный № _____

Дата _____

I. Паспортная часть

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

«Стереотаксическая радиохирurgia метастазов в лимфатических узлах»

2. Наименование и адрес федеральной медицинской организации, разработавшей протокол клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (далее — протокол клинической апробации): Федеральное государственное автономное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр «Лечебно-реабилитационный центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГАУ «НМИЦ ЛРЦ» Минздрава России), 125367 г. Москва, Ивановское шоссе, д. 3.

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

- Директор ФГАУ «НМИЦ ЛРЦ» Минздрава России, д.м.н., профессор, Никитин Игорь Геннадиевич
- Заведующая отделением онкологии-лучевой терапии ФГАУ «НМИЦ ЛРЦ» Минздрава России, к.м.н., Салчак Чайна Тогус-ооловна
- Профессор кафедры радиотерапии и радиологии ФГАУ ДПО РМАНПО Министерства здравоохранения Российской Федерации, д.м.н., профессор, Вартамян Карен Феликсович
- Радиолог отделения онкологии-лучевой терапии ФГАУ «НМИЦ ЛРЦ» Минздрава России, Хакимов Ильнур Альбертович

II. Обоснование оказания медицинской помощи пациентам с метастазами в лимфатические узлы в рамках клинической апробации метода

4. Аннотация метода.

Предлагаемая методика направлена на достижение увеличения показателя локального контроля, что способствует уменьшению локо-регионарных рецидивов, увеличению безрецидивной выживаемости и времени до прогрессирования у онкологических больных.

Технически вся технология стереотаксической радиохирургии метастазов в лимфатических узлах включает следующие основные этапы:

1. Отбор пациентов, включающий верификацию по морфологическому строению опухоли, с учетом общего состояния больного, локализации метастазов, распространенности опухолевого процесса и определение

показаний/противопоказаний к стереотаксической радиохирургии.

2. Лечение метастазов в лимфатических узлах с использованием стереотаксической радиохирургии представляет собой лучевое лечение, проводимое фотонным излучением энергией 6-10 МВ с применением статических и ротационных методик разовой очаговой дозой (РОД) 6-24 Гр 1-8 фракций подбор дозы будет зависеть от размера метастатического лимфоузла и его расположения относительно критических структур.

3. Амбулаторный этап наблюдения, оценки результата и коррекции лечения.

На сегодняшний день единой системы для стереотаксической радиохирургии метастазов в лимфатических узлах в ряде руководств и рекомендаций по лечению онкологических пациентов нет.

Предлагается провести клиническую апробацию метода стереотаксической радиохирургии метастазов в лимфатических узлах для лечения пациентов для оценки эффективности и безопасности его применения.

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

Одним из путей прогрессирования злокачественного заболевания является лимфогенный путь метастазирования. Большая часть опухолей (около 80%) метастазирует в лимфатические узлы по лимфатическим сосудам. А определение метастатически пораженных лимфоузлов, как при первичной диагностике, так и после проведенного радикального лечения служит фактором неблагоприятного прогноза и ассоциируется с повышением вероятности рецидивирования и отдаленного метастазирования. Несмотря на то, что лекарственная терапия (химиотерапия, таргетная терапия, эндокринотерапия, иммунотерапия) является стандартом лечения пациентов с наличием отдаленных метастазов, в 1995 году впервые была сформулирована олигометастатическая концепция, которая предполагает выделение группы пациентов с ограниченным количеством метастазов и низкой биологической агрессивностью опухоли, которым может успешно применяться локальный метод лечения, улучшающий время до прогрессирования и безрецидивную выживаемость.

В случае послеоперационного рецидивирующего немелкоклеточного рака легкого с отдаленными метастазами у 33% пациентов обнаружены единичные метастазы, а у 19% - 2-3 метастаза. При раке предстательной железы у 41% пациентов с рецидивом после радикального лечения обнаружено 5 или менее метастазов. При раке молочной железы у 43-77% пациентов наблюдается 2 или менее метастатических поражения во время наблюдения после системной химиотерапии. При ранее не леченном метастатическом колоректальном раке у 38% пациентов обнаружены единичные метастазы, а у 55-85% - 2-3 локализованных метастаза.

Так как наиболее часто прогрессирование в лимфатических узлах происходит бессимптомно, то применение системного лекарственного лечения

может приводить к ухудшению качества жизни пациента, за счет токсических явлений, а хирургическое лечение сопряжено с хирургическими и анестезиологическими рисками. Стереотаксическая лучевая терапия это неинвазивная методика, позволяющая подвести аблятивную дозу ионизирующего излучения к метастатическому очагу, без серьезных токсических явлений. В настоящее время стереотаксическая лучевая терапия нашла широкое применение при олигометастатическом поражении печени при колоректальном раке, обеспечивая локальный контроль 72%-94% и повышая общую выживаемость с 8,9% до 35,9% , немелкоклеточном раке легких увеличивая безрецидивную выживаемость с 3,9 мес до 11,9 мес. Лучевые осложнения при этом оставались на минимальном уровне, за счет снижения воздействия на нормальные ткани и органы.

Применение стереотаксической лучевой терапии при метастатически пораженных лимфоузлах позволяет расширить показания для лечебного применения ионизирующего излучения, выявить группу благоприятного прогноза среди пациентов с генерализованным заболеванием, увеличить время до начала лекарственного лечения или между курсами без снижения выживаемости.

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

На сегодняшний день не существует стандарта проведения стереотаксической лучевой терапии метастатически пораженных лимфоузлов и не известны оптимальные режимы фракционирования.

Преимущества выполнения стереотаксической лучевой терапии:

1. Возможность использования у пациентов с тяжелой сопутствующей патологией
2. Возможность сочетания метода с системной лекарственной терапией (химиотерапия, таргетная терапия, эндокринотерапия, иммунотерапия)
3. Лечение метастазов в лимфатических узлах, расположение которых не позволяет провести хирургическое лечение.

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

Существует ограниченное количество исследований методики стереотаксической лучевой терапии метастатически пораженных лимфоузлов. Стереотаксическая лучевая терапия в данных исследованиях проводилась, как при первичном лечении, так и при рецидивах после проведенного радикального лечения, включая лимфоузлы разной локализации (таз, брюшная полость, грудная клетка)

Сводная таблица проведенных исследований в области стереотаксической лучевой терапии вторично пораженных лимфоузлов отображает медиану локального контроля 84,4% (64,3% - 100%), медиану общей выживаемости

49,9% (23,2% - 93,3%), при этом ранняя лучевая токсичность не превышала 3%, а поздней лучевой токсичности не наблюдалось.

Публикации	Кол-во пациентов	Общая выживаемость	Локальный контроль
Bonomo et al., 2013	26	n/r	90.9%
Alongi et al., 2012	25	n/r	82%
Corvo et al., 2013	36	55%	83%
Jereczek-Fossa et al., 2012	69	49.9%	64.3%
Bignardi et al., 2011	19	93.3%	77.8%
Casamassima et al., 2011	25	92%	90%
Jereczek-Fossa et al., 2009	14	n/r	100%
Kim et al., 2010	9		100%
Kim et al., 2009	7	43%	85.8%
Choi et al., 2009	30	50%	67.4%
Kim et al., 2009	7	71.4%	85.8%
Kim et al., 2008	23	23.2%	74.3%

Основные риски, связанные с апробируемым методом лечения

Методика выполнения стереотаксической лучевой терапии метастатически пораженных лимфоузлов связана с несколькими категориями риска и зависит от расположения облучаемых очагов:

Классификация по срокам развития:

1. Ранние лучевые осложнения - развиваются в процессе лучевой терапии или в ближайшие 3 месяца после ее завершения
2. Поздние лучевые осложнения – развиваются через 3 месяца и более после завершения лучевой терапии

Классификация в зависимости от клинического проявления

1. Общая лучевая реакция – связана с нарушением функциональной активности различных систем организма (нервной, эндокринной, сердечно-сосудистой и кроветворной). Выраженность общей лучевой реакции зависит от области облучения, интегральной поглощенной дозы и ритма облучения. В настоящее время в связи с использованием источников ионизирующего излучения высоких энергий выражена незначительно.
2. Местные – развиваются в зоне облучения и близь лежащих нормальных тканях.
 - Кожа: лучевой эпителий, фиброз, ангиотелектазии
 - Легкое: лучевой пульмонит, лучевой пневмофиброз
 - Сердце: лучевой перикардит, лучевой миокардит
 - Кишечник: лучевой энтероколит, лучевой гастродуоденит,

лучевой ректит

- Почки: нефропатия
- Мочевой пузырь: лучевой цистит

Возможно развитие иных, в том числе, ранее не зарегистрированных, побочных явлений.

Степень лучевого осложнения определяется согласно критериям Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v4.03

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

1. Деньгина Н.В., Митин Т.В., Гамаюнов С.В., Сафина С.З., Крейнина Ю.М., Тимофеев И.В. Стереотаксическая лучевая терапия экстракраниальных метастазов почечно-клеточного рака в комбинации с ингибиторами тирозинкиназы и иммунотерапией: первые результаты клинического исследования Ib фазы (VOLGA STUDY). Злокачественные опухоли. 2019; 9(3):57-64

2. Dennis Winkel [†], Anita M. Werensteijn-Honingh ¹, Petra S. Kroon, Wietse S.C. Eppinga, Gijsbert H. Bol, Martijn P.W. Intven, Hans C.J. de Boer, Louk M.W. Snoeren, Jochem Hes, Bas W. Raaymakers, Ina M. Jürgenliemk-Schulz Individual lymph nodes: “See it and Zap it” Clinical and Translational Radiation Oncology 18 (2019) 46–53

3. Gomez D.R., Blumenschein G.R., Jr., Lee J.J., Hernandez M., Ye R., Camidge D.R., Doebele R.C., Skoulidis F., Gaspar L.E., Gibbons D.L., et al. Local consolidative therapy versus maintenance therapy or observation for patients with oligometastatic non-small-cell lung cancer without progression after first-line systemic therapy: A multicentre, randomised, controlled, phase 2 study. Lancet Oncol. 2016;17:1672–1682.

4. Haruo Matsushita, MD, PhD, Keiichi Jingu, MD, PhD, Rei Umezawa, MD, PhD, Takaya Yamamoto, MD, PhD, Yojiro Ishikawa, MD, PhD, Noriyoshi Takahashi, MD, PhD, Yu Katagiri, MD, and Noriyuki Kadoya, PhD Stereotactic Radiotherapy for Oligometastases in Lymph Nodes—A Review Stereotactic Radiotherapy for Oligometastases in Lymph Nodes—A Review

5. Jereczek-Fossa BA, Ronchi S, Orecchia R. Is Stereotactic Body Radiotherapy (SBRT) in lymph node oligometastatic patients feasible and effective? Rep Pract Oncol Radiother. 2015 Nov-Dec;20(6):472-83.

6. Loi M, Frelinghuysen M, Klass ND, Oomen-De Hoop E, Granton PV, Aerts J, Verhoef C, Nuyttens J. Locoregional control and survival after lymph node SBRT in oligometastatic disease. Clin Exp Metastasis. 2018 Oct;35(7):625-633

7. Ruers T., Punt C., Van Coevorden F., Pierie J.P., Borel-Rinkes I., Ledermann J.A., Poston G., Bechstein W., Lentz M.A., Mauer M., et al. Radiofrequency ablation combined with systemic treatment versus systemic treatment alone in patients with

non-resectable colorectal liver metastases: A randomized eortc intergroup phase ii study (eortc 40004) Ann. Oncol. 2012;23:2619–2626.

8. Sotaro Otake, Taichiro Goto Stereotactic Radiotherapy for Oligometastasis Cancers (Basel). 2019 Feb; 11(2): 133.

9. Иные сведения, связанные с разработкой метода.

Медицинская помощь в рамках клинической апробации будет проводиться в соответствии с данным протоколом клинической апробации, приказом Минздрава России от 01.04.2016 № 200н «Об утверждении правил надлежащей клинической практики», приказом Минздрава России от 15.11.2012 № 915н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи населению по профилю «онкология»

III. Цели и задачи клинической апробации проведения стереотаксической лучевой терапии метастатически пораженных лимфоузлов.

10. Детальное описание целей и задач клинической апробации.

Цели:

1. Повысить локальный контроль у больных с метастатически пораженными лимфоузлами.
2. Определить показания к стереотаксической лучевой терапии у пациентов с метастатически пораженными лимфоузлами
3. Определить группу благоприятного прогноза у пациентов с олигометастатическим заболеванием.
4. Определить группу пациентов, которым стереотаксическая лучевая терапия метастазов в лимфатических узлах может применяться как самостоятельный метод лечения.
5. Определить показания к стереотаксической лучевой терапии метастазов в лимфатические узлы в рамках комплексного лечения пациентов с опухолями различной локализации

Задачи:

1. Оценить эффективность стереотаксической лучевой терапии у пациентов с метастатическим поражением лимфоузлов
2. Оценить частоту и степень побочных эффектов стереотаксической лучевой терапии согласно критериям CTC/AE 4.03
3. Оценить время до прогрессирования пролеченных очагов и время до появления новых очагов.
4. Сравнить эффективность стереотаксической лучевой терапии при поражении лимфатических узлов в зависимости от выбранного режима фракционирования.

5. Сравнить эффективность стереотаксической лучевой терапии при поражении лимфатических узлов в зависимости от количества и размера пораженных лимфоузлов

6. Сравнить эффективность стереотаксической лучевой терапии при поражении лимфатических узлов в зависимости от гистологического типа первичной опухоли.

IV. Дизайн клинической апробации

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

Опыт применения стереотаксической радиотерапии метастазов в лимфатических узлах сравнительно мал, но данные литературы свидетельствуют о необходимости более широкого изучения и внедрения в клиническую практику данного метода. Аппаратура, технические решения применяемые в стереотаксической радиотерапии метастазов в лимфатических узлах 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.

При оценке эффективности выполнения стереотаксической радиотерапии метастазов в лимфатических узлах будут проанализированы показатели локального контроля пролеченных очагов по данным патоморфологических, радиологических и рентгенологических исследований.

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

1. Первый этап - амбулаторный. Первичное обследование

В медицинскую карту пациента вносятся следующие показатели:

- демографические данные (пол, возраст);
- антропометрические данные (рост, вес)
- дата первичного диагноза;
- дата метастатического диагноза;
- локализация первичного очага;
- гистологический вариант заболевания;
- степень дифференцировки опухоли
- классификация TNM;
- локализация метастатического лимфоузла;
- количество пораженных лимфоузлов;

- данные инструментальных методов исследования (МСКТ, МРТ, ПЭТ-КТ);
- данные лабораторных исследований (общий анализ крови, биохимический анализ крови).

На основании результатов скринингового обследования принимается решение о включении больного в число пациентов для клинической апробации.

2. Второй этап

- подписание пациентом информированного добровольного согласия участия в клинической апробации.
- Пациенту присваивается индивидуальный идентификационный код пациента.
- Проведение топометрической компьютерной томографии с внутривенным контрастным усилением
- Проведение выбора объема облучения и критических структур
- Проведение дозиметрического расчета плана облучения

3. Третий этап

- Проведение сеансов стереотаксической радиохирургии метастазов в лимфатических узлах
- Внесение в индивидуальную регистрационную карту пациента данных о количестве сеансов, дате проведения сеанса, дозе ионизирующего излучения, степени токсичности

4. Четвертый этап

- Внесение данных (инструментальных, лабораторных исследований) наблюдения через 3,6,12 мес., данных оценки степени токсичности в индивидуальную регистрационную карту пациента.

Полученные данные будут сопоставлены с контрольной группой. Пациенты для контрольной группы будут набраны за пределами клинической апробации на основании анализа проспективных и ретроспективных сопоставимых клинических данных (включая архивные истории болезней), данных российских и зарубежных литературных источников. Сбор данных, анализ и сопоставление с исследуемой группой не включаются в финансовые расходы и вынесены за рамки данного протокола клинической апробации. В качестве метода лечения контрольной группы будет использована химиотерапия, проводимая в соответствии с принятыми клиническими рекомендациями (протоколами лечения).

***Контрольная группа** вынесена за рамки протокола клинической апробации, расходы по оплате обследования контрольной группы проводится за счет существующих каналов финансирования.

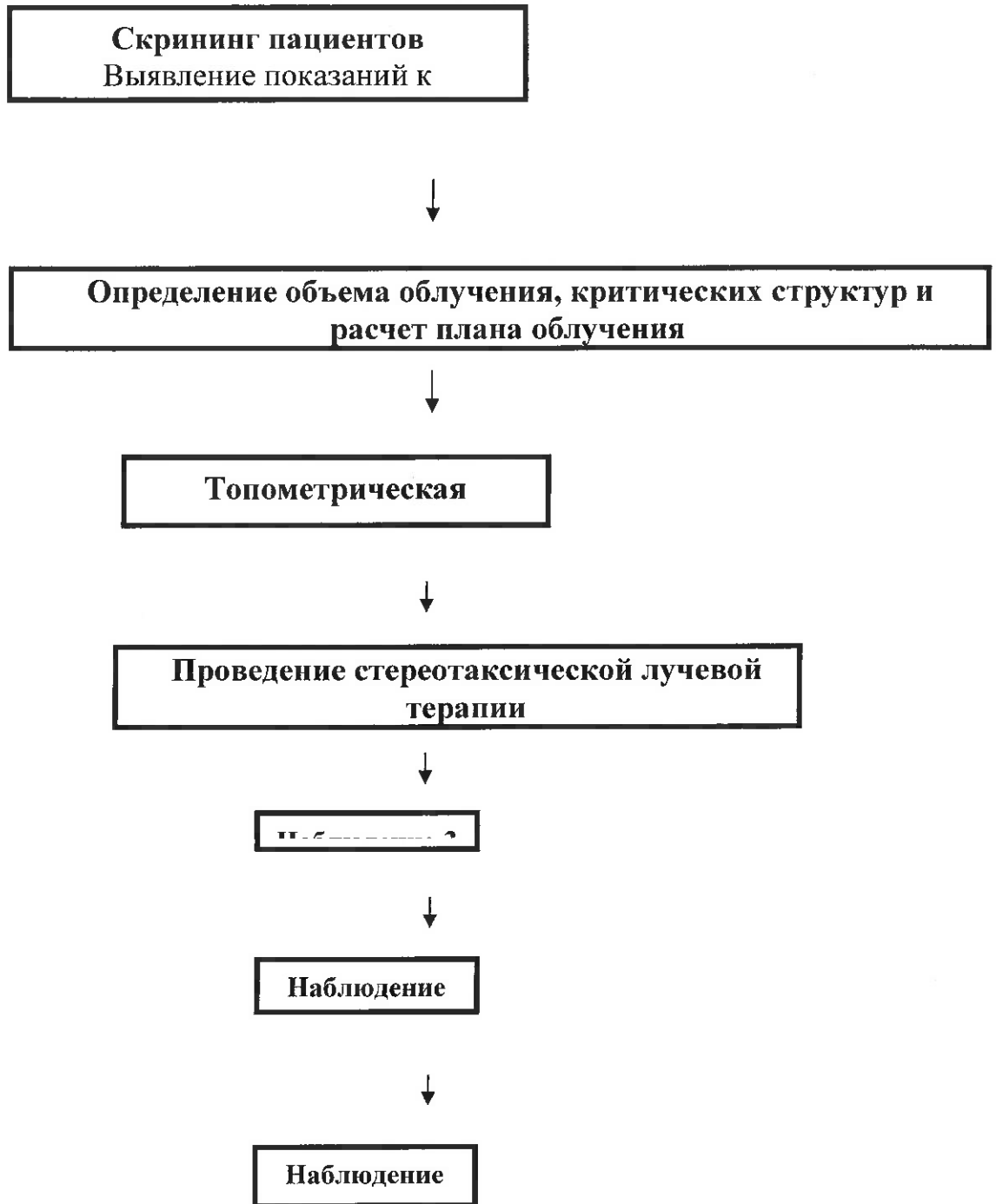


Рисунок 1. Графическое представление дизайна исследования

12.3. Описание метода, инструкции по его проведению.

В отделении производится формирование индивидуального фиксирующего устройства. Затем проводится топометрическая компьютерная томография с контрастным усилением. В программе планирования лучевой терапии определяется объем облучения (GTV, CTV, PTV) и критических структур, согласно критериям международной комиссии по радиационным единицам, с последующим предписанием дозы ионизирующего излучения и количество фракций. В программе планирования формируется план стереотаксической лучевой терапии, с последующей его оценкой на соответствие предписанной дозы и дозой получаемой критическими структурами. Проводится индивидуальная дозиметрическая проверка плана облучения. На линейном ускорителе с возможностью проведения стереотаксической лучевой терапии проводится верификация положения объема облучения и критических структур. После проводится сеанс стереотаксической лучевой терапии. Лучевая терапия проводится фотонным излучением энергией 6-10 МВ с применением статических и ротационных методик разовой очаговой дозой (РОД) 6-24 Гр 1-8 фракций. Подбор дозы будет зависеть от размера метастатического лимфоузла и его расположения относительно критических структур.

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

Период проведения клинической апробации в течение 3 лет. Начало клинической апробации – 2021 г. Окончание – 2023 г. Наблюдение за пациентами продолжается 12 месяцев.

Обследование и отбор пациентов в соответствии с критериями включения/невключения, проведение лечения, наблюдение за пациентами и обследование с целью оценки эффективности и безопасности лечения – период 2021-2023 г.г.

Первый анализ переносимости терапии будет проведен через 6 недель после завершения терапии, оценка частоты объективных ответов через 4 месяца с момента включения в протокол последнего пациента. Оценка выживаемости без прогрессирования через 12 месяцев после завершения лучевой терапии. Для анализа общей выживаемости планируется последующее наблюдение за больными в течение трех лет.

В апробации пациентов обследуют и наблюдают амбулаторно.

Клиническая апробация может быть завершена преждевременно, если выявляются серьезные нежелательные явления, связанные с апробируемой методикой и делающие дальнейшее применение методики недопустимым с этической точки зрения; при получении информации о высоком риске для участников апробации; в случае наступления обстоятельств, расцениваемых как «форс-мажор»; по требованию регулирующих органов.

12.5. Перечень данных, регистрируемых непосредственно в индивидуальной регистрационной карте клинической апробации метода

(без записи в медицинской документации пациента) и рассматриваемых в качестве параметров, указанных в п. 12.1 настоящего протокола клинической апробации.

- демографические данные (пол, возраст);
- антропометрические данные (рост, вес)
- дата первичного диагноза;
- дата метастатического диагноза;
- локализация первичного очага;
- гистологический вариант заболевания;
- степень дифференцировки опухоли
- классификация TNM;
- локализация метастатического лимфоузла;
- количество пораженных лимфоузлов;
- данные инструментальных методов исследования (МСКТ, МРТ, ПЭТ-КТ);
- данные лабораторных исследований (общий анализ крови, биохимический анализ крови).

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

13. Критерии включения пациентов

Пациенты могут быть включены в исследование если они соответствуют следующим критериям:

1. Возраст старше 18 лет.
2. Морфологически верифицированный диагноз первичного злокачественного заболевания.
3. Наличие убедительных данных за вторичное поражение лимфатического узла (гистологическое заключение, цитологическое заключение, данные МСКТ/МРТ с контрастным усилением в динамике, данные ПЭТ-КТ).
4. Отсутствие предшествующей лучевой терапии на метастатически пораженный лимфоузел.
5. Общее состояние пациента по шкале Карновского 70 или более баллов.
6. Адекватная функция костного мозга, выраженная следующими показателях крови: гемоглобин >90 г/л, тромбоциты $>80 \times 10^9$ /л, нейтрофилы $>1,0 \times 10^9$ /л.
7. Информированное добровольное согласие пациентов на участие в исследовании.

14. Критерии невключения пациентов.

1. Наличие сопутствующей патологии в стадии декомпенсации.
2. Невозможность соблюдения требованиям к соответствию доз, подводимым к объему облучения и толерантным значениям критических органов..
3. Почечная недостаточность (креатинин >115 ммоль/л).
4. Нарушение функций печени (повышение АСТ и АЛТ более чем в 3 раза выше границ нормы, повышение билирубина более чем в 2 раза выше верхней границы нормы).

5. Беременность, кормление грудью или невыполнение соответствующих мер по контролю детородной функции в течение исследования.
6. Острое инфекционное заболевание.

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

Пациенты имеют право в любое время отозвать свое согласие и прекратить участие в клинической апробации. Участие пациента в клинической апробации может быть прекращено в любой момент по решению исследователя, в случае диагностирования противопоказаний к лучевой терапии, диагностирования сопутствующего заболевания, которое не позволяет продолжить принимать участие в клинической апробации или требует изменения предполагаемого метода лечения, непереносимые нежелательные явления, которые могут быть связаны или не связаны с проводимой клинической апробацией, невыполнение рекомендаций исследователя.

VI. Медицинская помощь в рамках клинической апробации

16. Вид, форма и условия оказания медицинской помощи:

Вид помощи — первичная специализированная медико-санитарная помощь в рамках клинической апробации, форма — плановая, условия — амбулаторно.

17. Перечень медицинских услуг (медицинских вмешательств):

Перечень медицинских услуг в соответствии приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 13.10.2017 № 804н «Об утверждении номенклатуры медицинских услуг».

Перечень может изменяться в зависимости от наличия сопутствующей патологии и характера течения основного заболевания.

Медицинская помощь в расчете на 1 пациента		
Код	Наименование медицинской услуги	Количество
V01.027.001	Прием (осмотр, консультация) врача-онколога первичный	1
V01.038.003	Осмотр (консультация) врачом-радиотерапевтом первичный	1
V01.038.004	Осмотр (консультация) врачом-радиотерапевтом повторный	3
A07.30.020	Дозиметрическое планирование лучевой терапии	1

A07.30.021	Дозиметрический и радиометрический контроль лучевой терапии	1
A07.30.025.003	Дистанционная лучевая терапия при поражении мягких тканей с использованием индивидуальных формирующих или фиксирующих устройств	4
Лабораторные методы исследования		
V03.016.002	Общий (клинический) анализ крови	1
V03.016.006	Общий (клинический) анализ мочи	1
V03.016.004	Анализ крови биохимический общетерапевтический	1
Инструментальные методы исследования		
A05.01.002.001	Магнитно-резонансная томография мягких тканей с контрастированием	1
A06.30.005.003	Компьютерная томография органов брюшной полости с внутривенным болюсным контрастированием	2

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

Контрастные препараты для выполнения компьютерной и магнитно-резонансной томографии и препарат для профилактики лучевых реакций и осложнений, периферический внутривенный катетер.

<i>Наименование лекарственного препарата (МНН)</i>	<i>Дозировка</i>	<i>Частота приема</i>	<i>Способ введения</i>	<i>Продолжительность приема</i>
Дексаметазон	0,5-24мг\сут	1 раз в день	в/в или в/м	в 2 приема
Йогексол (при проведении компьютерной томографии)	300 мг йода/мл (объем препарата)	1 раз в день	в/в	Однократно

	100-200 мл)			
Гадодиамид	При массе тела до 100 кг - 0,1 ммоль\кг веса (0,2 мл/кг) При массе тела более 100 кг – 10 ммоль (20 мл)	1 раз в день	в/в	Однократно

наименование специализированных продуктов лечебного питания, частота приема, объем используемого продукта лечебного питания - нет;
перечень используемых биологических материалов – нет;
наименование медицинских изделий, в том числе имплантируемых в организм человека:

1. Линейный ускоритель – 1 ед.
2. Катетер внутривенный 20G – 1 шт.
3. Шприц 5 мл – 3 шт.
4. Фиксирующие устройства (маска) – 1 шт.

VII. Оценка эффективности

19. Перечень показателей эффективности.

Оценка эффективности будет проводиться по локальному контролю, согласно критериям RECIST:

Полный ответ - исчезновение измеряемого очага или уменьшение лимфоузла в размерах менее 10 мм. по короткой оси.

Частичный ответ - уменьшение диаметра измеряемого очага (сумма диаметров при нескольких очагах) как минимум на 30 %

Стабилизация - уменьшение диаметра измеряемого очага (сумма диаметров при нескольких очагах) менее 30% и отсутствие увеличения измеряемого очага (сумма диаметров при нескольких очагах) более 20%

20. Перечень критериев дополнительной ценности.

Нет.

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

Будут применены статистические методы для расчета изменений параметров, соответствующих критериям эффективности. Методами регистрации являются магнитно-резонансная томография мягких тканей с контрастированием и компьютерная томография органов брюшной полости с внутривенным болюсным контрастированием.

Анализ параметров эффективности будет проводиться через 3, 6, 12 месяцев после проведения стереотаксической лучевой терапии.

VIII. Статистика

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

Переменные будут выражаться как среднее \pm стандартное отклонение и сравниваться с помощью Т-теста, если их распределение существенно не отклоняется от нормального распределения (будет проводиться проверка с помощью теста Колмогорова-Смирнова). Если будет обнаружено значительное отклонение от нормального распределения, непрерывные переменные будут выражаться как медиана с указанием межквартильных интервалов и сравниваться с помощью непараметрических критериев (тесты Манна-Уитни и точный критерий Фишера). Категориальные переменные будут выражаться в процентах и абсолютных значениях. Средневзвешенные проценты будут предоставлять средние значения параметров, представляемых в процентах. Двустороннее $p < 0,05$ будет обозначать статистически достоверное различие (доверительный интервал 0,95). Анализ будет проводиться с использованием программного пакета STATISTICA 6.0 (StatSoft Inc., Tulsa, OK, USA).

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.

Для расчета размера выборки, необходимой и достаточной для выявления запланированного размера эффекта (частота достижения клинического ответа 90% в группе вмешательства и 70% в группе сравнения), нами был использован онлайн калькулятор <https://www.sealedenvelope.com/>.

Для расчета необходимого размера выборки по исходу частота достижения клинического ответа использовались статистическая гипотеза эквивалентности для бинарных исходов. Размер необходимой выборки был вычислен с заданной статистической мощностью 90% и уровнем альфа-ошибки (ошибки первого рода) 5%.

По результатам расчета планируется включение в группу 80 пациентов для выявления запланированного размера эффекта.

В 2021 году планируется включение 20 пациентов с оценкой эффективности на догоспитальном и амбулаторном этапах, в 2022 году - 30 пациентов, в 2023 году – 30 пациентов.

IX. Объем финансовых затрат

24. Описание применяемого метода расчета нормативов финансовых затрат.

Расчет нормативов финансовых затрат на оказание одной услуги одному пациенту проводили в соответствии с приказом Минздрава России от 13 августа 2015 г. № 556 «Об утверждении Методических рекомендаций по расчету финансовых затрат на оказание медицинской помощи по каждому протоколу клинической апробации методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации».

Используется затратный метод, который основывается на расчете всех издержек оказания медицинской помощи, калькуляции всех составляющих медицинского лечения, при этом учитываются обычные в подобных случаях прямые и косвенные затраты на приобретение товаров, работ или услуг, обычные в подобных случаях затраты на транспортировку, хранение, страхование и иные подобные затраты. Также в структуру затрат включена оплата работ научных сотрудников по формированию протоколов апробации, составлению и ведению индивидуальных регистрационных карт и электронных регистров, работа по дополнительному времени обследования и анкетирования пациентов, включая телефонные контакты, для сбора и оценки данных по клинической эффективности апробации, работы по статистическому анализу, сбору информации по безопасности и др., медикаментов и расходных материалов, затрат на заработную плату сотрудников, непосредственно принимающих участие в лечении пациента и также оплату труда сотрудников общеклинического персонала и административно-управленческого аппарата.

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

перечень медицинских услуг (наименования и кратность применения) на 1 пациента

Медицинская помощь в расчете на 1 пациента				
Код	Наименование медицинской услуги	Кол-во	Цена услуги, руб.	Сумма, руб.
V01.027.001	Прием (осмотр, консультация) врача-онколога первичный	1	1 500,00	1 500,00
V01.038.003	Осмотр (консультация) врачом-радиотерапевтом первичный	1	1 500,00	1 500,00
V01.038.004	Осмотр (консультация) врачом-радиотерапевтом повторный	3	1 500,00	4 500,00

A07.30.020	Дозиметрическое планирование лучевой терапии	1	24 000,00	24 000,00
A07.30.021	Дозиметрический и радиометрический контроль лучевой терапии	1	22 500,00	22 500,00
A07.30.025.003	Дистанционная лучевая терапия при поражении мягких тканей с использованием индивидуальных формирующих или фиксирующих устройств (10 сеансов на курс)	1	211 658,00	211 658,00
Лабораторные методы исследования				
V03.016.002	Общий (клинический) анализ крови	1	600,00	600,00
V03.016.006	Общий (клинический) анализ мочи	1	400,00	400,00
V03.016.004	Анализ крови биохимический общетерапевтический	1	2 700,00	2 700,00
Инструментальные методы исследования				
A05.01.002.001	Магнитно-резонансная томография мягких тканей с контрастированием	1	13 000,00	13 000,00
A06.30.005.003	Компьютерная томография органов брюшной полости с внутривенным болюсным контрастированием	2	11 000,00	22 000,00

перечень используемых лекарственных препаратов для медицинского применения (наименования и кратность применения), зарегистрированных в Российской Федерации в установленном порядке на 1 пациента:

Наименование лекарственного препарата (МНН)	Дозировка	Частота приема	Способ введения	Продолжительность приема	Цена, руб.	Стоимость, руб.
Дексаметазон	0,5-24 мг\сут	1 раз в день	в/в или в/м	Однократно	1,50	10,33
Йогексол (при проведении компьютерной томографии)	300 мг йода/мл (объем препарата 100-200 мл)	1 раз в день	в/в	Однократно	20,00	4 000,00
Гадодиамид	0,2 мл\кг веса	1 раз в день	в/в	Однократно	174,34	3 486,80

перечень используемых медицинских изделий, в том числе имплантируемых в организм человека, зарегистрированных в Российской Федерации в установленном порядке, на 1 пациента:

1. Катетер внутривенный 20G – 1 шт. – 75,00 руб.
2. Шприц 5 мл – 3 шт.-6,9 руб.
3. Фиксирующие устройства (маска) – 1 шт.-3 262,80 руб.;

перечень используемых биологических материалов (кровь, препараты крови, гемопоэтические клетки, донорские органы и ткани) -нет;

виды лечебного питания, включая специализированные продукты лечебного питания – нет;

иное – нет.

Предварительная стоимость норматива финансовых затрат на 1 пациента тыс. рублей.

Наименование расходов	Сумма (тыс. руб.)
1. Затраты на оплату труда с начислениями на выплаты по оплате труда работников, непосредственно связанных с оказанием медицинской помощи по каждому протоколу клинической апробации	109,63
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	157,60

рамках оказания медицинской помощи по каждому протоколу клинической апробации	
3. Иные затраты, непосредственно связанные с реализацией протокола клинической апробации	0,0
4. Затраты на общехозяйственные нужды (коммунальные услуги и работы, расходы на содержание имущества, транспорт, связь, оплата труда с начислениями на выплаты по оплате труда работников, которые не принимают непосредственного участия в реализации протокола клинической апробации)	47,97
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	16,45
ИТОГО:	315,20

В протокол будет включено 80 пациентов.

2021 г. – 20 пациентов, стоимость 6 304,00 тыс. руб.

2022 г. – 30 пациентов, стоимость 9 456,00 тыс. руб.

2023 г. – 30 пациентов, стоимость 9 456,00 тыс. руб.

Общая стоимость протокола за 2021-2023 г.г. 25 216,00 тыс. руб.

**Директор ФГАУ «НМИЦ ЛРЦ»
Минздрава России**



И.Г. Никитин

«28» февраля 2020 года

**Индивидуальная регистрационная карта наблюдения пациента в
рамках клинической апробации**

Протокол клинической апробации метода «Стереотаксическая радиохирургия
метастазов в лимфатических узлах»

Код исследования:

Версия: 01

Индивидуальный идентификационный код пациента (ИИКП):

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Скрининговый № пациента

--	--	--

Группа

--

Подпись _____ Дата: _____

Отвественный исследователь

Подпись _____ Дата: _____

Исследователь

Федеральное государственное автономное учреждение «Национальный
медицинский исследовательский центр «Лечебно-реабилитационный центр»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Антропометрические данные:

Возраст

Рост

Вес

Дата подписания информированного согласия

Дата первичного диагноза: _____

Дата диагноза метастатического заболевания: _____

Локализация первичного очага: _____

Морфологическая классификация опухоли: _____

Степень дифференцировки опухоли: _____

TNM классификация: _____

Локализация метастатически пораженных лимфоузлов: _____

Количество метастатически пораженных лимфоузлов: _____

Данные инструментального обследования:

МСКТ не проведено

(описание размеров, количество, расположение лимфоузлов, дата):

МРТ не проведено

(описание размеров, количество, расположение лимфоузлов, дата):

ПЭТ-КТ не проведено

(описание размеров, количество, расположение лимфоузлов, дата):

Данные лабораторного обследования:

Общий анализ крови (параметры, дата): _____

Лейкоциты	
Эритроциты	
Тромбоциты	
Гемоглобин	
Нейтрофилы	
Лимфоциты	

Биохимический анализ крови (параметры, дата): _____

Общий белок	
АСТ	
АЛТ	
Общий билирубин	
Креатинин	

Мочевина	

Я подтверждаю, что вся информация заполнена верно и соответствует протоколу клинической апробации:

Подпись с расшифровкой: _____

Дата: _____

Этап лечения

Стереотаксическая лучевая терапия	Дата сеанса	Доза за сеанс
1		
2		
3		
4		
5		
6		
7		
8		

Оценка степени токсичности:

Побочные проявления	№ сеанс а	Степе нь	Степе нь	Степе нь	Степе нь	Степе нь
		1	2	3	4	5

Контрольное обследование через 3 месяца

Дата визита:

Данные инструментального обследования:

МСКТ

не проведено

(описание размеров, количество, расположение лимфузлов, дата):

МРТ

не проведено

(описание размеров, количество, расположение лимфузлов, дата):

ПЭТ-КТ

не проведено

(описание размеров, количество, расположение лимфузлов, дата):

Оценка динамики заболевания:

Полный ответ

Частичный ответ

Стабилизация

Прогрессирование облучаемых очагов

Прогрессирование вне облучаемых объемах (с указанием локализации):

Данные лабораторного обследования:

Общий анализ крови (параметры, дата): _____

Лейкоциты	
Эритроциты	
Тромбоциты	
Гемоглобин	
Нейтрофилы	
Лимфоциты	

Биохимический анализ крови (параметры, дата): _____

Общий белок	
АСТ	
АЛТ	

Общий билирубин	
Креатинин	
Мочевина	

Оценка степени токсичности:

Побочные проявления	№ сеанса	Степень	Степень	Степень	Степень	Степень
		1	2	3	4	5

Я подтверждаю, что вся информация заполнена верно и соответствует протоколу клинической апробации:

Подпись с расшифровкой: _____

Дата: _____

Контрольное обследование через 6 месяцев

Дата визита:

Данные инструментального обследования:

МСКТ

не проведено

(описание размеров, количество, расположение лимфузлов, дата):

МРТ

не проведено

(описание размеров, количество, расположение лимфузлов, дата):

ПЭТ-КТ

не проведено

(описание размеров, количество, расположение лимфузлов, дата):

Оценка динамики заболевания:

Полный ответ

Частичный ответ

Стабилизация

Прогрессирование облучаемых очагов

Прогрессирование вне облучаемых объемах(с указанием локализации):

Данные лабораторного обследования:

Общий анализ крови (параметры, дата): _____

Лейкоциты	
Эритроциты	

Тромбоциты	
Гемоглобин	
Нейтрофилы	
Лимфоциты	

Биохимический анализ крови (параметры, дата): _____

Общий белок	
АСТ	
АЛТ	
Общий билирубин	
Креатинин	
Мочевина	

Оценка степени токсичности:

Побочные проявления	№ сеанса	Степень 1	Степень 2	Степень 3	Степень 4	Степень 5

Я подтверждаю, что вся информация заполнена верно и соответствует протоколу клинической апробации:

Подпись с расшифровкой: _____

Дата: _____

Контрольное обследование через 12 месяцев

Дата визита:

Данные инструментального обследования:

МСКТ

не проведено

(описание размеров, количество, расположение лимфузлов, дата):

МРТ

не проведено

(описание размеров, количество, расположение лимфузлов, дата):

ПЭТ-КТ

не проведено

(описание размеров, количество, расположение лимфузлов, дата):

Оценка динамики заболевания:

Полный ответ

Частичный ответ

Стабилизация

Прогрессирование облучаемых очагов

Прогрессирование вне облучаемых объемов (с указанием локализации):

Данные лабораторного обследования:

Общий анализ крови (параметры, дата): _____

Лейкоциты	
Эритроциты	
Тромбоциты	
Гемоглобин	
Нейтрофилы	
Лимфоциты	

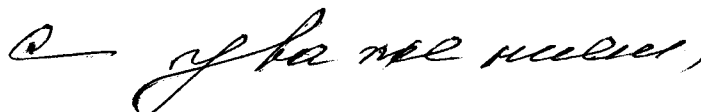
Я подтверждаю, что вся информация заполнена верно и соответствует протоколу клинической апробации:

Подпись с расшифровкой: _____

Дата: _____

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

Федеральное государственное автономное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр «Лечебно-реабилитационный центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации дает согласие на опубликование данных протокола клинической апробации «Стереотаксическая радиохирurgia метастазов в лимфатических узлах» на официальном сайте Минздрава России в сети «Интернет».



Директор

ФГАУ «НМИЦ ЛРЦ» Минздрава России

д.м.н., профессор



И. Н. Никитин

«___» февраля 2020 года