

Протокол клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации

Идентификационный № _____

Дата _____

I. Паспортная часть

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

Клиническая апробация применения интраоперационной фотодинамической терапии у больных злокачественными астроцитарными опухолями супратенториальной локализации.

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

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2. филиал РНХИ им. проф. А.Л. Поленова.

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

Заместитель генерального директора по научно-лечебной работе, д.м.н., профессор Карпенко М.А.

Заместитель генерального директора по научной работе, д.м.н., профессор Конради А.О.

II. Обоснование клинической апробации метода

4. Аннотация метода:

Фотодинамическая терапия (ФДТ) предназначена для удаления объема опухоли посредством разрушения клеток опухоли с помощью механизмов, которые значительно отличаются от лучевой и химиотерапии.

ФДТ представлена двумя клиническими этапами. Первый – это введение фотосенсибилизирующего агента, который накапливается тканью опухоли. Второй – облучение сенсibilизированной ткани светом соответствующей длины волны. Сочетание сенсibilизатора, световой энергии и кислорода приводит к фотохимическому разрушению клеток опухоли.

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

Злокачественные астроцитарные опухоли – разновидность злокачественных глиальных образований, возникающих из клеток астроглии. Учитывая их распространенность, они занимают значимое место среди известных опухолей глиального ряда.

Определение прогноза для жизни больных крайне затруднено и зависит от множества факторов: гистологических характеристик опухоли, возраста, неврологического и функционального статуса. Прогноз индивидуален для каждого пациента, как с первичной опухолью, так и с продолженным ростом новообразования, в особенности учитывая, что любая из перечисленных видов опухолей отличается склонностью к продолженному росту или рецидивированию в короткий период после предпринятого комплексного лечения. При

анализе литературных данных о показателях выживаемости средний период жизни больных с анапластическими астроцитомами составляет менее 2 лет, а при ГБ – менее 1 года (3; 4)

Эти особенности опухолевого роста создают объективные сложности для хирургов и делают невозможным проведение радикального хирургического лечения. Несмотря на развитие и усовершенствование хирургических технологий, и определенные успехи, проблема лечения злокачественных астроцитарных опухолей является до конца не решенной.

Для решения проблемы лечения больных злокачественными астроцитарными опухолями происходит поиск и разработка дополнительных методов контроля над опухолевым процессом, таких как фотодинамическая терапия с использованием современных фотосенсибилизаторов и специфическая противоопухолевая иммунотерапия (1; 2; 5; 6; 7).

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

Учитывая, что глиальные опухоли крайне редко метастазируют, а рецидивы их в своем большинстве возникают на границе зоны циторедукции, разработка методов локального воздействия на остаточную опухолевую ткань в перифокальной зоне, является перспективным направлением лечения. Одним из наиболее щадящих методов такого воздействия является фотодинамическая терапия (ФДТ) (8-20).

ФДТ предназначена для удаления объема опухоли посредством разрушения клеток опухоли с помощью механизмов, которые значительно отличаются от лучевой и химиотерапии (9). Ее применение хорошо зарекомендовало себя при лечении различных онкологических заболеваний (27-29).

Процедура ФДТ состоит из двух этапов: 1) введения фотосенсибилизатора (ФС), который накапливается тканью опухоли, 2) облучения сенсibilизированной ткани светом соответствующей длины волны. Сочетание сенсibilизатора, световой энергии и кислорода приводит к фотохимическому разрушению клеток опухоли (20).

В нейрохирургической практике в качестве ФС на начальных этапах в основном применялись препараты на основе производных гематопорфирина (HpD, Photofrin) (12, 16, 30), а также эндогенный протопорфирин IX (ППХ), индуцированный его предшественником 5-аминолевулиновой кислотой (5АЛК) (9,13). F. Jiang и соавт. (2002) показали, что субцитотоксическая ФДТ (препарат Photofrin) препятствует инвазии клетки опухоли *in vitro*. S.K. Bisland и соавт. (2004) показали, что использование 5АЛК при проведении ФДТ обладает высокой степенью апоптической индукции (13). В последнее время в нейрохирургии стали также применяться ФС хлоринового ряда: за рубежом - mTHPC (FOSCAN) (10), в России - препарат отечественного производства Фотодитазин (ООО «БЕТА-ГРАНД») (18-22).

Поскольку ФС являются одновременно и флуорофорами их часто применяют и для интраоперационной детекции опухолей мозга (fluorescence-guided resection) (23-26). Применение флуоресцентного контроля в нейрохирургической онкологии способствует более точному выявлению опухолей головного мозга и более полному их удалению при одновременном сохранении функционально значимых зон. ФДТ в нейрохирургии рассматривается как полезное дополнение для удаления остатков опухоли в функционально значимых областях после выполнения флуоресцентно-контролируемой резекции (20-22).

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

- предшествующие клинические исследования показали, что предлагаемый метод лечения может применяться с приемлемой степенью риска. Нежелательных явлений, связанных с проведением фотодинамической терапии, выявлено не было.

- невозможно исключить индивидуальной непереносимости препарата Фотодитазин

- риск светового поражения сетчатки (для его устранения в послеоперационном периоде в течение суток после операции пациент находится в темных очках, защищающих от

ультрафиолетовых лучей).

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. Олюшин, В.Е. Новый способ фотодинамической терапии в комплексном лечении глиальных опухолей головного мозга / В.Е. Олюшин, А.В. Комфорт, А.Ю. Улитин // Рос. биотер. журн. – 2007. – Т. 6, № 1. – С. 23., ИФ 0,2
2. Гельфонд, М.Л. Возможности фотодинамической терапии в онкологической практике / М.Л. Гельфонд // Физ. мед. – 2005. - Т.15, № 2. –С. 33-37.
3. Ataman, F. Quality assurance of the EORTC 26981/22981; NCIC CE3 intergroup trial on radiotherapy with or without temozolomide for newly-diagnosed glioblastoma multiforme: the individual case review / F. Ataman, P. Poortmans, R. Stupp et al. // Eur j cancer. – 2004. – Vol. 40 (11). – P. 1724 – 1730. ИФ 1,3
4. Friedman, H.S. Glioblastoma multiforme and the epidermal growth factor receptor / H.S. Friedman, D.D. Bigner // New engl j med. – 2005. - Vol. 353 (19). – P. 1997 – 1999.
5. Gulley, J.L. Immunotherapy for prostate cancer: recent advances, lessons learned, and areas for further research / J.L. Gulley, C.G. Drake // Clin cancer res. - 2011. - Vol. 17, № 12. – P. 3884–3891.ИФ 5,6
6. В.Е. Олюшин, Д.М. Ростовцев, Г.В. Папаян, М.В. Филатов, Т.Н. Фадеева. Фотодинамическая терапия и специфическая противоопухолевая иммунотерапия в комплексном лечении больных злокачественными астроцитарными супратенториальными опухолями. Отдаленные результаты лечения // Медицинский вестник Юга России. - 2014. - №4. - С. 83-89. (ИФ = 0)
7. Д.М. Ростовцев, В.Е. Олюшин, Г.В. Папаян, И.В. Яковенко, С.А. Мельченко, А.И. Порсаев, К.С. Бурнин. Фотодиагностика и фотодинамическая терапия в хирургии церебральных глиом. Опыт применения // Российский нейрохирургический журнал имени профессора А.Л. Поленова. - 2012 г. - Том IV, №4. - С. 33-37. (ИФ = 0,032)
8. Popovic, E.A. Photodynamic therapy of brain tumors / E.A. Popovic, A.H. Kaye, J.S. Hill // Semin surg oncol. – 1995. – Vol. 11 (5). – P. 335-345.ИФ – 1,2
9. Lacroix M. A multivariate analysis of 416 patients with glioblastoma multiforme: prognosis, extent of resection, and survival / M. Lacroix, D. Abi-Said, D.R. Fourney et al. // J. Neurosurg. – 2001. – Vol. 95. № 2. – P. 190-198. 2,4
10. Zimmermann A, Ritsch-Marte M, Kostron H. mTHPC-mediated photodynamic diagnosis of malignant brain tumors. Photochemistry and Photobiology, 2001, 74(4): 611–616
11. Goetz, C. Experimental research photodynamic effects in perifocal, oedematous brain tissue / C. Goetz, A. Hasan, W. Strummer et al. // Acta neurochir (Wien). - 2002. – Vol. 144. – P. 173-179.ИФ 3,0

9. Иные сведения, связанные с разработкой метода.

Исследование будет проводиться в соответствии с протоколом клинической апробации, принципами надлежащей клинической практики (GCP) и нормативными требованиями.

Фотодинамическая терапия в многокомпонентных программах лечения злокачественных новообразований слизистой полости рта и кожи. Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения и социального развития. Разрешение на применение новой медицинской технологии ФС№2010/068 от 03.03.10г.

Фотодинамическая терапия и диагностика базально-клеточного рака кожи. Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения и социального развития. Разрешение на применение новой медицинской технологии ФС№2008/054 от 25.03.08г.

III. Цели и задачи клинической апробации

10. Детальное описание целей и задач клинической апробации

Цель.

Оценить клиническую и экономическую эффективность метода интраоперационной фотодинамической терапии в структуре комплексного лечения больных злокачественными астроцитарными опухолями супратенториальной локализации.

Задачи.

1. Определить показания при проведении фотодинамической терапии.
2. Определить оптимальную дозу светового облучения при проведении фотодинамической терапии.
3. Оценить эффективность ее применения на основании ретроспективного анализа средней продолжительности жизни, медианы выживаемости, среднего безрецидивного периода, а также гистологического диагноза, полноты удаления опухоли во время операции, возраста и уровня качества жизни больных по шкале Карновского при поступлении в стационар для хирургического лечения.
4. Оценить безопасность применения фотодинамической терапии у больных злокачественными астроцитарными опухолями.

IV. Дизайн клинической апробации

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

В последние годы идет активное обсуждение стандартов лечения больных злокачественными астроцитарными опухолями в нашей стране. С 2005 года по настоящее время Ассоциацией нейрохирургов России эти стандарты трижды дополнялись и переиздавались. В последней редакции они были утверждены Министерством здравоохранения РФ. Однако, вопросы выполнения этих стандартов на практике в медицинских учреждениях изучены недостаточно. Обязательное применение этих стандартов в структуре комплексного лечения больных злокачественными астроцитарными опухолями приводит к увеличению средней продолжительности жизни пациентов, однако, отдаленные результаты лечения трудно признать удовлетворительными. Этот факт создает предпосылки к применению в клинической практике новых подходов к лечению данной категории пациентов, основанных на иных принципах воздействия на опухолевую ткань по сравнению с методами, входящими в стандарты лечения. Такими методами являются фотодинамическая терапия и специфическая противоопухолевая иммунотерапия на основе аутологичных дендритных клеток. Применение этих методов в структуре комплексного лечения, как по отдельности, так и совместно до настоящего времени изучено недостаточно, а ожидаемый эффект от их применения не подтвержден катамнестическими данными. Все это, несомненно, создает предпосылки для углубленного исследования эффективности и безопасности использования этих методик в клинической практике.

12. Описание дизайна клинической апробации

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

- предоперационное обследование больного (включая МРТ с контрастным усилением) на основании которого сделано предположение о наличии у больного злокачественной астроцитарной опухоли, определены показания к хирургическому лечению и отсутствие противопоказаний к интраоперационному применению фотодинамической терапии
- оперативное лечение с применением фотодинамической терапии

- ближайший послеоперационный период (оценка осложнений хирургического лечения, фотодинамической терапии, подтверждение гистологического диагноза)
- отдаленный послеоперационный период (сбор катamnестических сведений с интервалом 3 мес.).

- сбор и обработка информации
- получение результатов и формулирование выводов

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

Планируется проспективное клиническое исследование.

Предполагаемое количество, включаемых в апробацию пациентов — 30 человек, определено используя метод анализа мощности.

1. предоперационное обследование больного (включая МРТ с контрастным усилением) на основании которого сделано предположение о наличии у больного злокачественной астроцитарной опухоли, определены показания к хирургическому лечению и отсутствие противопоказаний к интраоперационному применению фотодинамической терапии



2. оперативное лечение с применением фотодинамической терапии



3. ближайший послеоперационный период (оценка осложнений хирургического лечения, фотодинамической терапии, подтверждение гистологического диагноза)



4. сбор и обработка информации



5. получение результатов и формулирование выводов

Таблица 1. Сводная таблица обследований пациента.

Дни	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	3 мес.	6 мес.
Информированное согласие	X																		
Осмотр офтальмолога		X														X			
Осмотр невролога		X														X			
Осмотр ЛОР		X																	
Осмотр терапевта					X														
Осмотр нейрохирурга	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Осмотр						X													

анестезиолога																			
ЭЭГ			X													X			X
МРТ с контрастом			X				X										X		X
УЗИ-навигация						X													
Операция						X													
ФДТ						X													
Реанимация							X												
Снятие швов																X			
Выписка из стационара																X			

12.3. Описание метода, инструкции по его проведению:

Метод фотодинамической терапии применяется интраоперационно и основан на способности определенных веществ (фотосенсибилизаторов) избирательно накапливаться в ткани опухоли, не проникая (или проникая в крайне низкой концентрации) в ткань неповрежденного опухолью головного мозга. В дальнейшем, в присутствии кислорода, под воздействием световой энергии происходит фотохимически опосредованная деструкция опухолевых клеток, накопивших фотосенсибилизатор, что приводит к увеличению радикальности хирургического лечения больного.

Методика осуществляется следующим образом. Во время нахождения больного на операционном столе, после вводного наркоза, за 1,5-2 часа до предполагаемого удаления опухолевой ткани больному внутривенно вводят препарат фотодитазин, разведенный на 200 мл. физиологического раствора из расчета 1 мг препарата на 1 кг массы тела больного. При этом флакон физиологического раствора с разведенным в нем фотодитазином оборачивают непрозрачным материалом. Препарат фотодитазин избирательно накапливается в ткани опухоли, при этом его концентрация в нормальной мозговой ткани остается минимальной. После введения больного в наркоз голову обрабатывают стерильным антисептическим раствором. Производят разрез кожи, отсепаарывание кожно-апоневротического лоскута и скелетирование кости. При помощи высокооборотного бора формируют достаточное по размерам трепанационное окно в проекции расположения опухолевой ткани. Сформированный костный лоскут на время операции удаляют. Производят разрез твердой мозговой оболочки. Доступ к опухоли осуществляют вне функционально-значимых зон головного мозга. Для определения флюорисценции фотодитазина используют микроскоп (Leuca OHS – 1), дооснащенный осветителем синего света. Источник излучения - ртутная короткодуговая лампа с эллиптическим отражателем мощностью 120 Вт. Спектральный диапазон возбуждающего излучения - 387-447 нм. Плотность мощности возбуждающего излучения - 50 мВт/см². Приемник излучения: цифровая ТВ камера с чересстрочным сканированием (1/2'', PAL, 752x582), максимальная частота кадров - 25 Гц, время интегрирования - 40...160 мс, шум считывания - 10 электронов. длиной волны 400 Нм. Флюоресценцию фотодитазина в опухолевой ткани в виде яркого красного свечения в режиме реального времени можно наблюдать с экрана ноутбука или монитора компьютера. Для определения флюорисценции через окуляры операционного микроскопа на них дополнительно устанавливают желтые светофильтры. Полученное изображение позволяет с высокой четкостью определить ткань, накопившую фотосенсибилизатор, и, следовательно, являющуюся опухолевой, и ткань, в которую фотосенсибилизатор не проник (неизменное мозговое вещество). Ткань, накопившую фотосенсибилизатор, поэтапно, пофрагментарно удаляют с учетом физиологической дозволности. После удаления опухолевой ткани по перифокальной зоне производят тщательный гемостаз. Затем в ложе удаленной опухоли помещают гибкий световод от источника излучения длиной волны 662 Нм и проводят

фотодинамическую терапию. При этом достигается разложение фотодитазина, находящегося в клетках опухоли, расположенных в перифокальной зоне, с образованием синглетного кислорода, являющегося сильным окислителем и оказывающем поражающее действие на клетки опухоли, которые накопили фотосенсибилизатор. Длительность облучения определяют по эффекту фотовыцветания препарата фотодитазин либо рассчитывают исходя из следующих параметров: площади сформированного ложа удаленной опухоли, необходимой расчетной световой дозы, мощности лазера на выходе, потери мощности (за счет световода и рассеивателя света). После проведения фотодинамической терапии твердую мозговую оболочку непрерывно наглухо ушивают. Костный лоскут устанавливают на место и фиксируют. Мягкие ткани послойно ушивают. В ближайшем послеоперационном периоде в течение суток больной находится в темных очках для предотвращения попадания прямых солнечных лучей на сетчатку глаза, которая, также как и опухолевая ткань способна накапливать фотодитазин, для предотвращения ухудшения зрения.

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

Учитывая, что одним из оцениваемых факторов является средняя продолжительность жизни, продолжение участия пациентов в исследовании ограничивается её окончанием. Средняя продолжительность жизни пациентов злокачественными глиомами при проведении комплексного лечения в зависимости от гистологического диагноза варьирует от 12 до 36 мес. (по данным мировой литературы и собственным наблюдениям).

Периоды клинической апробации:

- госпитальный (включает в себя предоперационную подготовку – от 2 до 10 дней, оперативное вмешательство и использованием метода интраоперационной фотодинамической терапии – 1 день, ближайший послеоперационный период – в среднем 10 дней);

- отдаленный послеоперационный период – сбор катamnестических сведений с интервалом 3 месяца на протяжении 3 лет.

- сбор и обработка полученного материала,

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

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

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

13. Критерии включения пациентов.

- возраст старше 18 лет
- наличие у больного глиальной опухоли супратенториальной локализации
- наличие информированного согласия на проведение указанных методик

14. Критерии не включения пациентов.

- выраженная почечная и /или печеночная недостаточность
- сердечно-сосудистые заболевания в стадии декомпенсации
- беременность и кормление

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

- на этапе отбора, если больной не соответствует критериям включения
- в ближайшем послеоперационном периоде, если предполагаемый диагноз не подтвердился при проведении планового гистологического исследования
- при отказе пациента от дальнейшего участия в исследовании на любом из этапов

VI. Медицинская помощь в рамках клинической апробации.

16. Вид, форма и условия оказания медицинской помощи:

Вид помощи - медицинская помощь а рамках клинической апробации: Условия - стационарная, форма - плановая - медицинская помощь

17. Перечень медицинских услуг (медицинских вмешательств):

Перечень услуг в соответствии приказом Минздравсоцразвития России от 27.12.2011 N 1664н (ред. от 10.12.2014) "Об утверждении номенклатуры медицинских услуг".

Код	Наименование	Среднее количество
	Статистическая обработка данных	1
	Ведение индивидуальной регистрационной карты	1
Прием (осмотр, консультация) врача-специалиста		
	Прием (осмотр, консультация) врача-нейрохирурга первичный	2
	Прием (осмотр, консультация) врача-нейрохирурга повторный	23
	Прием (осмотр, консультация) врача-лечебной физкультуры	1
	Прием (осмотр, консультация) врача-невролога первичный	2
	Прием (осмотр, консультация) врача-онколога первичный	2
	Прием (осмотр, консультация) врача-оториноларинголога первичный	1
	Прием (осмотр, консультация) врача-офтальмолога первичный	2
	Прием (осмотр, консультация) врача-офтальмолога повторный	1
	Прием (осмотр, консультация) врача-психотерапевта первичный	1
	Прием (осмотр, консультация) врача-терапевта первичный	1
	Прием (осмотр, консультация) врача-терапевта повторный	1
	Прием (осмотр, консультация) врача-хирурга первичный	1
	Прием (осмотр, консультация) врача-эндокринолога первичный	1
	Назначение лекарственной терапии при заболеваниях центральной нервной системы и головного мозга	2

	Назначение диетической терапии при заболеваниях центральной нервной системы и головного мозга	1
	Назначение лекарственной терапии в послеоперационном периоде	19
	Назначение диетической терапии в послеоперационном периоде	1
	Назначение лечебно-оздоровительного режима в послеоперационном периоде	2
Лабораторные методы исследования		
	Гематологические исследования	2
	Биохимические исследования	45
	Исследования кала, мочи и биологических жидкостей	3
	Гистологические исследования	3
	Иммуногематологические исследования	1
	Коагулологические исследования	1
Инструментальные методы исследования		
	Регистрация электрокардиограммы	2
	Электроэнцефалография	3
	Описание, интерпретация и расшифровка данных электрофизиологических методов исследования центральной нервной системы	3
	Магнитно-резонансная томография центральной нервной системы и головного мозга	3
	Описание и интерпретация магнитно-резонансных томограмм	3
	Компьютерная томография головы	1
	Описание и интерпретация компьютерных томограмм	1
	Рентгенография легких	1
	Описание и интерпретация рентгенографических изображений	1
Наблюдение и уход за пациентом медицинским работником со средним и начальным медицинским образованием		
	Бритье кожи предоперационное или поврежденного участка	1
	Взятие крови из пальца	3
	Взятие крови из периферической вены	3
	Внутривенное введение лекарственных средств	26
	Внутримышечное введение лекарственных средств	25
	Катетеризация кубитальной и других периферических вен	2
	Кормление тяжелобольного через рот и назогастральный зонд	30
	Обучение пациента самопомощи при перемещении в постели и кресле	3

	Обучение членов семьи пациента технике его перемещения и размещения в постели	1
	Отсасывание слизи из носа	50
	Оценка степени риска развития пролежней	20
	Оценка степени тяжести пролежней	20
	Очищение кожи лица и шеи	10
	Перемещение тяжелобольного в постели	57
	Пособие при дефекации тяжелого больного	5
	Пособие при мочеиспускании тяжелобольного	20
	Постановка очистительной клизмы	1
	Приготовление и смена постельного белья тяжелобольному	19
	Процедуры сестринского ухода при подготовке пациента к операции	1
	Транспортировка тяжелобольного внутри учреждения	10
	Установка назогастрального зонда	1
	Уход за волосами, ногтями, бритье тяжелобольного	10
	Уход за дренажом	10
	Уход за кожей тяжелобольного пациента	10
	Уход за назогастральным зондом, носовыми канюлями и катетером	60
	Уход за полостью рта тяжелобольного	15
	Уход за промежностью и наружными половыми органами тяжелобольных	20
	Уход за сосудистым катетером	6
	Лечение в отделении реанимации хирургического профиля	1
Хирургические, эндоскопические, эндоваскулярные и другие методы лечения, требующие анестезиологического и/или реаниматологического сопровождения		
	Анестезиологическое пособие	1
	Удаление новообразования больших полушарий головного мозга микрохирургическое с использованием интраоперационной компьютерной навигации и с пластикой твердой мозговой оболочки и костей свода черепа	1
	Фотодинамотерапия	1
Немедикаментозные методы профилактики, лечения и медицинской реабилитации		
	Психологическая адаптация	1
	Перевязки при нарушениях целостности кожных покровов	4
	Перевязки при гнойных заболеваниях кожи и подкожной клетчатки	20
	Лечебная физкультура при заболеваниях центральной нервной системы	20

18. Лекарственные препараты для медицинского применения, дозировка, частота

приема, способ введения, а также продолжительность приема, включая периоды последующего наблюдения:

МНН	Способ введения	Дозировка	Частота приема
Фотодитазин 50 мг	парэнтеральное средство	1 мг/кг	2
Дексаметазон 4 мг 1,0	парэнтеральное средство	4-12 мг	28
Омепразол 40 мг	энтеральное средство	40 мг	14
Ацетилсалициловая кислота 50 мг	энтеральное средство	50 мг	10
Цефтриаксон 1000 мг	парэнтеральное средство	2000 мг	12

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

не применимо.

перечень используемых биологических материалов:

Не применимо.

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

Наименование вида медицинского изделия	УЧП	Среднее количество
Световод для фотодинамической терапии	1	2
НЕЙРО-ПАТЧ ЗАМЕНИТЕЛЬ ТВЕРДОЙ МОЗГОВОЙ ОБОЛОЧКИ	1	1

VII. Оценка эффективности метода

19. Перечень показателей эффективности

- увеличение средней продолжительности жизни пациентов, которым проводилась фотодинамическая терапия,
- увеличение среднего безрецидивного периода пациентов, которым проводилась фотодинамическая терапия,
- увеличение медианы выживаемости пациентов, которым проводилась фотодинамическая терапия,

20. Перечень критериев дополнительной ценности

- оценка медианы выживаемости проводится при условии констатации смерти 50% пациентов исследуемой группы
- оценка средней продолжительности жизни проводится при условии констатации смерти 100% пациентов исследуемой группы
- оценка среднего безрецидивного периода проводится исходя из количества пациентов с верифицированным рецидивом заболевания, оцененном при проведении контрольной МРТ с контрастным усилением (или другим методом).

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

Параметры эффективности будут учитываться в соответствии с запланированными сроками их оценки, описанными в Таблице 1, по сравнению с исходными данными – до процедуры.

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

VIII. Статистика

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

В соответствии с целями и задачами исследования, а также с учетом специфики анализируемых переменных планируется выполнить:

- построение и визуальный анализ графиков и диаграмм разброса данных;
- определение типов распределений данных;
- построение гистограмм разброса данных;
- расчет частотных таблиц как одномерных, так и многоуровневых (относительные величины и их доверительные границы);
- расчет элементарных статистик (средние значения, ошибки средних, среднеквадратические отклонения, размах разброса данных);
- построение и визуальный анализ корреляционных полей связи между анализируемыми параметрами.

При статистической оценке достоверности полученных результатов будут использованы следующие критерии: 1) ошибка репрезентативности показателя, т.е. погрешность, обусловленная переносом результатов выборочного исследования на всю генеральную совокупность; 2) доверительные границы.

При статистической оценке достоверности различий исследуемых выборок значений показателя в сравниваемых группах будет применяться оценка непараметрической статистики Т-двухвыборочного критерия Уилкоксона.

Оценка качества лечения с помощью анализа функций дожития и функций риска возникновения дефолта будет осуществлена с применением процедуры Каплана-Мейера в модификации PASW Statistics 18 статистического пакета IBM SPSS Statistics компании PREDICTIVE SOLUTIONS. Для оценки достоверности различий групп по функциям дожития или риска будут использованы значения кумулятивных вероятностей (R_{cum}) или $Risk = (1 - R_{cum}) / R_{cum}$ из таблиц выживания, составляемых процедурой Каплана-Мейера в разрезе автоматически выбранных моментов дожития.

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.

- на основании анализа хирургической активности отделения хирургии опухолей головного и спинного мозга № 1 за последние 5 лет возможно проведение данной методики лечения 20 больным злокачественными глиальными опухолями супратенториальной локализации

- достижение планируемого количества в 30 больных возможно за 1,5 года

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».

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

Предварительная стоимость норматива финансовых затрат на 1 пациента 526 337 рублей.

Наименование затрат	Сумма
1. Затраты на оплату труда с начислениями на выплаты по оплате труда работников, непосредственно связанных с оказанием медицинской помощи по протоколу клинической апробации	126 000
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 протоколу клинической апробации	315 037
3. Иные затраты, непосредственно связанные с реализацией протокола клинической апробации	0
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	85 300
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	52 000
Итого:	526 337

В протокол будет включено 30 пациентов.

2016г. - 10 пациентов, стоимость – 5 263 370 рублей,

2017г. - 20 пациентов, стоимость – 10 526 740 рублей.

Общая стоимость протокола за 2016-2017 гг. **15 790 110,00** рублей.

Заместитель генерального директора
по научно-лечебной работе

М.А. Карпенко



Индивидуальная регистрационная карта наблюдения пациента в рамках
клинической апробации

**Клиническая апробация применения интраоперационной
фотодинамической терапии у больных злокачественными
астроцитарными опухолями супратенториальной локализации**

Карта исследования

Паспортная часть

1. ФИО больного
2. Дата рождения
3. Возраст
4. Пол: м-1, ж-2
5. Адрес
6. Телефон
7. Отделение
8. Номер истории болезни
9. Дата госпитализации
10. Длительность госпитализации (койко-день)
11. Заболевание: впервые выявлено -1, продолженный рост-2
12. Дата предыдущей операции
13. Больница, в которой оперировался в предыдущий раз
14. Клинический диагноз _
Анамнез
15. Тип манифестации заболевания: сосудистый-1, бластоматозный-2, гипертензионный-3, эпилептический-4, случайная находка при обследовании - 5
16. Временной промежуток между началом заболевания и первой операцией мес.
17. Временной промежуток между первым обращением к врачу и операцией мес.
18. Временной промежуток между операциями по удалению опухоли мес.
Статус при поступлении + статус после операции
19. Состояние по шкале Karnofsky: 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100.
20. Состояние: удовлетворительное -1, средней тяжести -2, тяжелое -3, крайне тяжелое -4, умер в отделении -5.
21. Сознание: ясное-1, оглушение-2, сопор-3, кома I -4, кома II -5, кома III -6, апаллический синдром-7, акинетический мутизм-8, психомоторное возбуждение-9
22. Гипертензионный синдром: отсутствует-1, есть-2.
23. Глазное дно: нормальное-1, начальный застойный диск на одном глазу-2, на обоих-3, выраженный застойный диск на одном глазу-4, на обоих-5, осложненный застойный диск на одном глазу-6, на обоих-7, прочие данные-8, атрофия зрительного нерва после застоя-9, склеротические изменения - 10

24. Эпилептические приступы: отсутствует-1, есть -2
25. Терапевт - отсусвуют-1, дыхательных путей -2, ЛОР-органов -3, сердечно-сосудистой системы -4, ЖКТ -5, мочевыводящих путей -6, периферических сосудов -7, болезни крови -8, эндокринные нарушения -9.
- МРТ+КТ + ЭЭГ
26. КТ до операции (дата)
27. МРТ до операции (дата)
28. Контраст: да -1, нет -2
29. Локализация опухоли (по данным КТ, МРТ): лобная доля-1, теменная доля-2, височная доля-3, затылочная доля-4, лобная и теменная доли-5, лобная и височная доли-6, лобная, теменная и затылочная доли-7, лобная, теменная и височная доли -8, теменная и височная доли-9, теменная и затылочная доли-10, височная и затылочная доли-11, височная, теменная и затылочная доли-12, передние отделы мозолистого тела-13, средние отделы мозолистого тела-14, задние отделы мозолистого тела-15, зрительный бугор-16, подкорковые ядра-17, правое полушарие мозжечка -18, ствол - 19, правая ножка мозжечка - 20, ножка мозга - 21, четверохолмие - 22, левое полушарие мозжечка - 23, спинного мозга (интрадуральное интрамедуллярное) на уровне Th1-Th2 - 24, хиазма - 25, мост - 26(Lokaliz)
30. Выявленные образования: одиночное-1, множественные в пределах одного полушария-2, множественные образования в обоих полушариях -3, множественные супра-субтенториальные образования- 4, множественные образования головного и спинного мозга - 5(Obrazov)
31. Смещение срединных структур- мм
32. Размеры образования
33. Гидроцефалия: отсутствует-1, наружная -2, внутренняя -3, симметричная -4, асимметричная-5.
34. ПЭТ с метионином, ОФЭКТ до операции (дата)
35. ЭЭГ до операции да -1, нет - 2
36. МРТ после операции (дата)
37. КТ после операции (дата)
38. Контраст: да -1, нет -2
39. Контроль МРТ, КТ, после операции: степень радикальности удаления опухоли: тотальное-1, субтотальное-2, частичное-3, биопсия-4, продолженный рост - 5.
40. Контроль МРТ, КТ, после операции: Смещение срединных структур- мм
41. Контроль МРТ, КТ, после операции: Размеры остатков образования
42. Контроль МРТ, КТ, после операции: динамика гидроцефалии: регресс - 1, без динамики -2, прогресс-3.
43. Контроль МРТ, КТ, после операции: наличие пневмоцефалии: нет -1, есть -2.

44. Контроль МРТ, КТ, после операции: наличие гематомы: нет -1, есть -2, гигрома - 3.
45. Локализация гематомы лобная доля-1, теменная доля-2, височная доля-3, затылочная доля-4, лобная и теменная доли-5, лобная и височная доли-6, лобная, теменная и затылочная доли-7, лобная, теменная и височная доли -8, теменная и височная доли-9, теменная и затылочная доли-10, височная и затылочная доли-11, височная, теменная и затылочная доли-12, передние отделы мозолистого тела-13, средние отделы мозолистого тела-14, задние отделы мозолистого тела-15, зрительный бугор-16, подкорковые ядра-17, субдуральная – 18, эпидуральная – 19, желудочки мозга – 20, субарахноидальное кровоизлияние - 21(Lokaliz)
46. Объем гематомы
47. ЭЭГ после операции да -1, нет - 2
Операция
48. Была или нет: да -1, нет -2
49. Дата операции
50. Операция: первичная-1, повторная-2, 3-3, 4-4(Operac-1)
51. Название операции по протоколу
52. Операция: костно-пластическая трепанация, микрохирургическое удаление опухоли-1, костно-пластическая трепанация, внутренняя декомпрессия-2, декомпрессивная трепанация-3, повторное удаление опухоли-4, паллиативные операции-5, стереотаксическая биопсия-6
53. Использование навигации и ЭКоГ: навигатор-1, УЗИ-навигация-2, ЭКоГ-3, нет -4, электрофизиологический контроль (картирование) – 5, интраоперационное облучение ложа опухоли с помощью системы Intrabeam PRS 500 - 6
54. Степень радикальности удаления опухоли: тотальное (100-95%)-1, субтотальное (95-75%)-2, частичное (75-50%)-3, биопсия (до 50%)-4(Radical)
55. Ушивание ТМО: не ушивалась-1, ушита наглухо-2, наложены наводящие швы-3, пластика ТМО-4, ушита частично-5, СТБ – 6,
56. Костный лоскут: уложен на место и фиксирован-1, уложен на место и не фиксирован-2, резекционная трепанация-3, СТБ – 4, декомпрессивная трепанация – 5, краниопластика титаном – 6, краниопластика протакриллом - 7
57. Объем кровопотери во время операции (мл):
58. Общая длительность операции: (в минутах)
59. Осложнения по ходу операции: отсутствуют-1, умеренно выраженный отек мозга-2, выраженный отек-3, массивное кровотечение-4, диффузная кровоточивость тканей-5, сочетание их-6, падение АД -7, проч-8, несахарный диабет -9
60. Состояние по шкале Karnofsky после операции: 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100.

Гистология

61. Гистологический диагноз (заключение)
62. Гистологический диагноз (степень анаплазии опухоли): фибриллярная астроцитомы-1, протоплазматическая астроцитомы-2, фибриллярно-протоплазматическая астроцитомы-3, анапластическая астроцитомы-4, глиобластома-5, глиосаркома-6
63. Гистологический диагноз при предыдущей операции (степень анаплазии опухоли): фибриллярная астроцитомы-1, протоплазматическая астроцитомы-2, фибриллярно-протоплазматическая астроцитомы-3, анапластическая астроцитомы-4, глиобластома-5, глиосаркома-6,
- Фотодинамическая и иммунотерапия
64. Курс иммунотерапии: не был проведен-1, был проведен-2, был проведен ранее - 3, ронколейкин -4(Immun-1)
65. Количество курсов иммунотерапии курс иммунотерапии 1-1, 2-2, 3-3, 4-4, 5-5(Immun-2)
66. Осложнения иммунотерапии: аллергическая реакция-1, гипертермия-2, тошнота-3, другое-4, нет - 5
67. Фотодинамическая терапия: не проведена -1, была проведена -2 был проведен ранее - 3
68. Суммарная доза
69. Осложнения фотодинамической терапии: аллергическая реакция-1, гипертермия-2, нарушения зрения-3, другое-4, нет -5.
70. Фотодиагностика: не проведена - 1, проведена - 2, проведена ранее - 3
71. Криодеструкция: была проведена - 1, была проведена ранее - 2
72. Химиотерапия в отделении: была проведена-1(ломустин-винкристин) , не была проведена-2, кармустин - 3, авастин - 4, темодал -5, мюстофоран - 6, сегидрин - 7, карбоплатин - 8, цитозар + гидреа -9, цисплатин-винкристин - 10
- Осложнения и их лечение
73. Причина витальных нарушений в послеоперационном периоде: отсутствуют-1, основное заболевание-2, соматические осложнения-3
74. Послеоперационные осложнения: Методы лечения осложнений: консервативное-1, оперативное-2
75. Реоперации по поводу осложнений:
76. Исход: выписан с улучшением-1, выписан без перемен-2, выписан с ухудшением-3 , умер-4
- Адьювантная терапия
77. Курс лучевой терапии: был проведен-1, не был проведен-2, 2 курса - 3, 3 курса -4, интраоперационное облучение Intrabeam - 5, гамма-нож - 6, протонная ЛТ - 7(Luch ter)
78. Дата начала курса
79. Доза лучевой нагрузки: Грей (Doza)
80. Осложнения:
81. Химиотерапия во время проведения лучевой терапии: была проведена (темодал) -1, не была проведена-2, была проведена (ломустин,

- винкристин) -3, была проведена (кармустин) -4, темодал + авастин – 5, кармустин-винкристин – 6, мюстофоран – 7, авастин - 8
- 82.Химиотерапия после проведения лучевой терапии: была проведена-1, не была проведена-2
- 83.Дата начала курса
84. Схема химиотерапии: ломустин, CCNU-1, белустин-2, ломустин+винкристин-3, нидран, ACNU - 4, препараты группы платины (цисплатин, карбоплатин)-5, мюстофоран-6, темодал-7, прокарбазин-8, цитозар+гидреа-9, метотрексат-10, кармустин – 11, авастин – 12, кантамицин – 13, ифосфамид – 14, винкристин+кармустин -15, кантамицин+авастин – 16, этопозид – 17, PCV – 18, AP12009-19, доксирубицин-карбоплатин – 20, темодал-авастин -21, сегидрин – 22, нидран – 23, карбопластин+нидран+этопозид - 24 (Himija-2)
- 85.Количество курсов химиотерапии
- 86.Интервалы между курсами (мес)
- 87.Осложнения:
Катамнез
- 88.Дата летального исхода/жив
- 89.Продолжительность жизни после 1 операции
- 90.Продолжительность жизни после 2 операции
- 91.Продолжительность жизни после 3 операции
- 92.Длительность безрецидивного периода мес.
- 93.Состояние по шкале Karnofsky на момент опроса мес.
94. Причина смерти