

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	ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России
2	Адрес места нахождения организации	197758, Санкт-Петербург, Песочный, ул. Ленинградская, д. 68
3	Контактные телефоны и адреса электронной почты	Тел.: (812) 596-8655. Факс: (812) 596-8947. Эл.почта: oncl1@rion.spb.ru
4	Название предлагаемого для клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации	Метод комплексного лечения лимфомы Ходжкина у детей и подростков.
5	Число пациентов, необходимое для проведения клинической апробации	30 пациентов 2016 г. – 6 2017 г. – 12 2018 г. – 12

Приложение:

- Протокол клинической апробации на 39 листах.
- Индивидуальная регистрационная карта наблюдения пациента на 5 листах.
- Согласие на опубликование протокола клинической апробации на официальном сайте Министерства в сети «Интернет» на 1 листе.

Директор ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова»
Минздрава России

А.М. Беляев



«13» 01 2016 г

Министерство здравоохранения
Российской Федерации

Согласие на опубликование

Протокола клинической апробации на официальном сайте
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Я, директор ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России Беляев Алексей Михайлович, согласен на публикацию разработанного в нашем учреждении протокола клинической апробации метода «Метод комплексного лечения лимфомы Ходжкина у детей и подростков» на официальном сайте Министерства Здравоохранения Российской Федерации в информационно – телекоммуникационной сети «Интернет».

Директор ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова»
Минздрава России

А.М. Беляев

«13» 01 _____ 2016г



**Протокол
клинической апробации метода профилактики, диагностики,
лечения и реабилитации**

Идентификационный N _____

Дата « ____ » _____ 201__ г

Паспортная часть

1. **Название предлагаемого к проведению клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (далее метод):** Метод комплексного лечения лимфомы Ходжкина у детей и подростков.
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 "НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова" Минздрава России; 197758, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68
3. **Фамилия, имя, отчество и должность лиц, уполномоченных от имени федеральной медицинской организации подписывать протокол клинической апробации и поправки к нему:**
 - Беляев Алексей Михайлович – доктор медицинских наук, профессор, директор ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России;
 - Щербаков Александр Михайлович – доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России.

II. Обоснование клинической апробации метода лечения

4. Аннотация метода

Первой риск-адаптированной программой у детей, применяемой в нашей стране, стала известная немецко-австрийская программа DAL-HD. Отмечается, что при высокой эффективности этого протокола удалось снизить число отдаленных осложнений (в частности, вторых опухолей, в том числе лейкемий).

Задачей Санкт-Петербургской школы детской онкологии стала «пошаговая» разработка собственного риск-адаптированного протокола СПбЛХ-05 для оптимизации лечебной программы при лимфоме Ходжкина. В результате статистико-математических анализов была усовершенствована система стратификации больных на группы риска и оптимизированы режимы лечения. Показатели выживаемости при использовании риск-

адаптированных программ превысили 90% для общей выживаемости и 80% при бессобытийной.

5. Актуальность метода

Лимфома Ходжкина (ЛХ) является одним из наиболее курабельных злокачественных заболеваний в онкопедиатрии. Этапным в ее лечении стало внедрение в практику полихимиотерапии, а именно использование четырехкомпонентных схем MOPP (мустарген, онковин, прокарбазин, преднизолон) и ABVD (адрибластин, блеомицин, винбластин и дакарбазин), результатом применения которых явилось существенное улучшение показателей выживаемости, особенно при генерализованных формах болезни. Значительные успехи, которые удалось достичь в терапии ЛХ и связанные с внедрением интенсивных программ и новых лекарственных препаратов, существенно увеличили продолжительность жизни пациентов, однако, выявились и серьезные осложнения, возникающие в отдаленные сроки после лечения. К ним относятся связанные с применением антрациклиновых антибиотиков кардиомиопатии (особенно частые у больных, подвергавшихся облучению средостения), блеомицин-обусловленные фиброзные изменения в легких, снижение фертильности вследствие использования алкилирующих цитостатиков и, наконец, вторые опухоли, число которых со временем увеличивается и к 20-летнему сроку наблюдения достигает 10,6% [Meadows A. et al., 1989; Swerdlow A.J. et al., 1997; Van Leeuwen F.E. et al., 2000]. Изучение причинно-следственных связей между методом лечения и видом второго злокачественного поражения показано, что применение лучевой терапии индуцирует возникновение вторых опухолей солидного строения, причем две трети этих образований (как злокачественного, так и доброкачественного характера) локализуются в зоне или на границе полей облучения, а использование цитостатиков - лейкозы и лимфомы.

На современном этапе в тактике лечения ЛХ у детей главное место занимает риск-адаптированная терапия. Предпринимаются попытки оптимизировать программы комплексного лечения с тем, чтобы, не теряя эффективности, снизить лечебные нагрузки (лучевые и цитостатические) в надежде уменьшить число отдаленных последствий, в первую очередь, вторых опухолей. Это достигается путем исключения из схем полихимиотерапии наиболее «опасных» цитостатиков. К примеру, схема VBVP, используемая французскими онкопедиатрами [Landman-Parker J. et al., 2000], не содержит антрациклинов и алкилирующих препаратов. Другой путь - это уменьшение числа циклов химиотерапии (и, соответственно, суммарных доз цитостатиков) в зависимости от группы риска (так называемая риск-адаптированная терапия лимфомы Ходжкина, при которой объем лечебной программы зависит от группы риска). Наиболее убедительные доказательства правомочности такого подхода получены Немецко-Австрийской группой (DAL-HD), которая с 1978 г. провела 7 многоцентровых исследований с

целью разработки программ риск-адаптированной терапии лимфомы Ходжкина у детей и подростков [Schellong G. et al., 1996, 1999]. Для стратификации на группы риска использовались сведения о стадии заболевания и общих симптомах, а объем лечебной программы был строго детерминирован группой риска. К примеру, в протоколе DAL-HD-90 в группе благоприятного прогноза проводилось лишь 2 цикла полихимиотерапии с последующим облучением первично вовлеченных лимфатических областей в дозах 25 Гр, а в группе неблагоприятного прогноза – 6 циклов и облучение в дозах 20 Гр. С 1978 г. по 2000 г. протокольное лечение получили около 2000 пациентов и, несмотря на существенное уменьшение цитостатических и лучевых нагрузок, общая выживаемость (OS – overall survival) превысила 90%, а бессобытийная (EFS – event-free survival) – 80%. При этом отмечено существенное снижение числа отдаленных последствий – вторых опухолей (до 2,0%), нарушений функций щитовидной и половых желез.

В протокольной программе DAL-HD при формировании групп риска используются только два прогностически неблагоприятных фактора. Попытки учета большего числа прогностически значимых факторов у взрослых с лимфомой Ходжкина известны давно. Исследовательской группой International Database on Hodgkin's disease [Hasenclever D., Diehl V., 1998] были анализированы сведения о 5141 больном, леченных по поводу распространенных форм заболевания (полихимиотерапия +/- лучевая терапия). Выявлено 7 факторов, имеющих неблагоприятное прогностическое значение (мужской пол, возраст старше 45 лет, IV стадия, содержание альбумина в сыворотке крови <40 г/л, Hb<105 г/л, лейкоцитоз>15x10⁹/л, лимфопения <0,6x10⁹/л и/или 8%). В настоящее время разработанный авторами прогностический индекс носит название IPS (International Prognostic Score) и широко применяется в практике.

В онкопедиатрии данной проблеме посвящены единичные исследования [Landman-Parker J. et al., 2000; Колыгин Б.А., Лебедев С.В., 2001; Smith R.S. et al., 2003], особенностью которых является то, что они выполнены на группах больных, леченных комбинированным методом, а это, по мнению D.Hasenclever (1998), может существенно влиять на значимость прогностических факторов.

6. Новизна метода

На основании разработанного в отделении индивидуального прогностического индекса применен собственный принцип ранжирования больных на группы риска. Используя большее число прогностически неблагоприятных факторов, удалось оптимизировать лечебные программы, снизив терапевтические нагрузки (кумулятивные дозы цитостатиков и суммарные дозы облучения) в группах благоприятного и промежуточного риска без ухудшения отдаленных результатов.

Пошагово разработана и внедрена в практику оригинальная лечебная риск-адаптированная программа СПбЛХ, в которой в качестве индуктивных схем химиотерапии используются комбинация VBVP (винбластин, блеомицин, этопозид, преднизолон), не содержащая антрациклинов и алкилирующих агентов, и АВВД – «золотой стандарт» для ЛХ. Альтернатива названных схем приводит к снижению кумулятивных доз алкилирующих препаратов и антрациклинов у больных 2-й и 3-й группы риска; кумулятивная доза дакарбазина и доксорубицина у больных во 2-й группе риска составляет 750 мг/м^2 и 100 мг/м^2 соответственно, в 3-й – 1125 мг/м^2 и 150 мг/м^2 соответственно. Количество применяемых в лечебной программе алкилирующих препаратов, обладающих туморогенным потенциалом, сведено до минимума (дакарбазин).

Снижение лечебных нагрузок (лекарственных и лучевых) в группах низкого и промежуточного риска не отразилось на отдаленных результатах, но, возможно, в будущем предотвратит развитие тяжелых последствий лечения, обусловленных туморогенными потенциальными цитостатиков. Полученные результаты доказывают правомочность применения большего числа прогностически неблагоприятных факторов и прогностического индекса для стратификации на группы риска, используемого в данной протокольной программе.

Наши исследования сопоставимы с данными зарубежных клиник. Это доказывает достоверность принципов выделения групп низкого, промежуточного и высокого риска. Предпринятое нами проспективное исследование подтвердило воспроизводимость индивидуального прогностического индекса, разработанного ранее на ретроспективном материале.

Использование риск-адаптированных программ является оптимальным и с точки зрения фармакоэкономической оценки, т.к. снижение объема лечебной программы в группах низкого и промежуточного риска заведомо экономически выгодно, и эффективность затрат в этих группах в несколько раз ниже, чем в группе высокого риска. Кроме того при фармакоэкономическом анализе, сопоставившем расходы при использовании лекарственной программы СПбЛХ-05 и Немецко-Австрийского риск-адаптированного протокола DAL-HD, выявлено, что показатель «минимизация затрат» с поправкой на доступные дозировки (общая экономия средств) составил около 11 тыс. рублей при 1 группе риска, 18,5 тыс. руб. при 2 группе риска и около 25 тыс. руб. при 3 группе риска, подтвердив экономическую целесообразность использования протокольной программы СПбЛХ-05.

7. Краткое описание используемых в данном методе лекарственных средств, а также известных и потенциальных рисков, связанных с их применением и прогнозируемых осложнений

Информация о лекарственных средствах представлена в табл. 1.

Градация степени тяжести побочных эффектов цитостатиков проводится с использованием критериев, рекомендованных ВОЗ и Международным противораковым союзом, а также основанных на собственном опыте и литературных данных (табл. 2). Токсичность препаратов определяется от 0 (отсутствует) и 1 степени (незначительная) до 2 (умеренная), 3 (тяжелая) и 4 (угрожающая жизни).

Наиболее частыми осложнениями являются:

1) нарушения водно-электролитного баланса и кислотно-основного равновесия - проводится инфузионная терапия, программа которой зависит от конкретных нарушений. Вводимые парентерально жидкости должны содержать базисные растворы (физиологический раствор хлорида натрия, 5% раствор глюкозы), а также электролитные растворы. Выбор режима инфузионной терапии зависит от конкретной ситуации. Суточный объем инфузии включает физиологическую потребность организма, дефицит жидкости к началу лечения и продолжающиеся патологические потери.

2) инфекционные осложнения - при возникновении у больного фебрильной нейтропении необходимо парентеральное проведение антибактериальной терапии. Эмпирическую этиотропную терапию следует начинать с цефалоспоринов II-III поколений и аминогликозидных препаратов. При появлении симптомов грибкового поражения подключаются антифунгальные препараты. При персистирующей лихорадке в течение 3-5 дней на выбранной схеме этиотропной терапии необходима смена антибактериальной терапии с переходом на цефалоспорины IV поколения или имипенемы с возможным добавлением в схему лечения антибиотиков, действующих на метицилин-резистентную флору. Коррекция антибактериальной терапии проводится после получения результатов посевов.

3) гематологические осложнения - при проведении лекарственной терапии по данному протоколу из гематологических нарушений чаще всего наблюдаются лейконейтропении, в определенных ситуациях требующие введения КСФ.

Показания для введения КСФ

Первичная профилактика показана при уровне нейтрофилов $<1,5 \times 10^9/\text{л}$ и проводится:

- После полихимиотерапии у реконвалесцента тяжелой инфекции.
- При общем истощении организма.
- При наличии вируса иммунодефицита.

Вторичная профилактика показана:

- При тяжелой нейтропении ($<0,5 \times 10^9/\text{л}$) в анамнезе с микробиологически доказанной инфекцией, грибковыми инфекциями.
- При наличии в анамнезе полиорганной недостаточности, сепсиса.

Лечение нейтропении:

- Наличие фебрильной нейтропении ($<0,5 \times 10^9/\text{л}$) с/без инфекции.

1) нарушение функции печени.

Чаще наблюдаются нарушения функции печени 1-2 степеней, которые требуют применения гепатопротекторов.

2) мукозит.

Мукозит в значительном числе случаев обусловлен грибковой флорой и требует соответствующей местной и системной антимикотической терапии. Коррекция терапии проводится после получения результатов посевов.

3) пневмонит.

Радиационный пневмонит развивается, как правило, в зонах легких, подвергшихся непосредственному облучению в дозах более 15–20 Гр. Лечение состоит из обязательного назначения глюкокортикоидов, десенсибилизирующей и симптоматической терапии, а при присоединении инфекции – антибактериальной терапии.

Таблица 1. Информация о цитостатиках

Лекарственный препарат	Общая информация	Часто встречающиеся осложнения	Редкие осложнения
Винбластин	алкалоид, содержащийся в растении барвинок розовый; 1 флакон с лиофилизированным порошком для приготовления инъекционного раствора содержит винбластин сульфата 0,5 или 1 мг; в комплексе с изотоническим раствором натрия хлорида в ампулах по 10 мл; например, регистрационный номер 001483/01-2003	Тошнота, рвота Металлический привкус во рту Снижение показателей крови Диарея Алопеция Эрозивный стоматит Запоры Некрозы при п/к попадании Кишечное кровотечение Онемение Депрессия	Приступообразные головные боли Головокружения Боли в челюстях
Блеоминцил	противоопухолевый антибиотик; порошок для инъекций по 15 мг (ампула), например, регистрационный номер 011332/01-2001, 30.1.1.2001	Лихорадка и озноб Потемнение ногтевых фаланг Сыпь на руках	Небольшая тошнота и рвота Слабость Алопеция Аллергические реакции Боли в пальцах рук и ног Изменения в легких (пневмонит)
VP-16	ингибитор топоизомеразы ДНК, раствор для инъекций, 1000 мг в 5 мл (флаконы); например, регистрационный номер 015147/01-2003, 30.06.03.	Тошнота, рвота Металлический привкус во рту Снижение показателей крови Диарея Алопеция Эрозивный стоматит Изменение цвета кожи и ногтей Запоры Некрозы при п/к попадании Кишечное кровотечение Онемение Депрессия Лихорадка Снижение артериального давления Отек и раздражение периферической вены Местное жжение кожи Отек слизистой полости рта	Тяжелые аллергические реакции, вплоть до анафилактического шока, с крапивницей, отеком глотки и нарушением функции дыхания Вторые опухоли

Прединзолон	глюкокортикоид, таблетки по 5 мг №100 (флакон), например, регистрационный номер 01381/01-1999, 07.09.99., раствор для инъекции 50 мг в 1 мл (ампулы), регистрационный номер 012433/01-2000, 21.11.00.	Гиперестезия и зуд кожи Увеличение веса Отеки Высокий уровень сахара в крови Изжога, эрозивный гастрит Акине Изменение настроения Утомляемость Мышечные боли	Нупообразное лицо Утолщение кожи на шее и спине Увеличение живота Костные боли или воспаления Повышение артериального давления Язвы желудка и кишечника Замедление роста Стрии Головные боли и боли в глазах яблоках Катаракта Припадки
Доксорубин	антрациклиновый противоопухолевый антибиотик; порошок лиофилизированный для инфузий, 10 мг в 5 мл (флакон) или 50 мг в 2,5 мл (флакон), например, регистрационный номер 000005/01-2000, 30.06.00	Тошнота, рвота Металлический привкус во рту Снижение показателей крови Диарея Алопеция Эрозивный стоматит Изменение цвета кожи и ногтей Красно-оранжевая окраска мочи Фотосенсибилизация Отек и раздражение периферической вены	Изменения со стороны сердца, включающие аритмии, сердечную недостаточность (через 10 и более лет после окончания лечения) Вторые опухоли
Дакарбазин	алкилирующее противоопухолевое средство; лиофилизированный порошок для инъекций по 100мг, 200 мг (флакон); например, регистрационный номер 015602/01, 16.04.2004.	Тошнота, рвота Металлический привкус во рту Снижение показателей крови Диарея Гриппоподобный синдром Сыпь Онемение и побледнение лица	

Таблица 2. Оценка токсичности препаратов

Побочные проявления	Степень 0 2	Степень 1 3	Степень 2 4	Степень 3 5	Степень 4 6
Гемоглобин	≥ 110 г/л	95-109 г/л	80-94 г/л	65-79 г/л	< 65 г/л
Лейкоциты $\times 10^9$ /л	$\geq 4,0$	3,0-3,9	2,0-2,9	1,0-1,9	$< 1,0$
Транюлоциты $\times 10^9$ /л	$\geq 2,0$	1,5-1,9	1,0-1,4	0,5-0,9	$< 0,5$
Тромбоциты $\times 10^9$ /л	> 100	75-99	50-74	25-49	< 25
Кровотечение	Отсутствует	Слабые петехии	Не требующее лечения или переливания крови	Выраженное, требующее переливания крови до 4 раз по 500 мл	Необходимо переливание крови более, чем 4 раза по 500 мл
Желудочно-кишечные					
Билирубин	$\leq 1,25 \times N$	1,26-2,5xN	2,6-5xN	5,1-10xN	$> 10 \times N$
Аминотрансферазы	$\leq 1,25 \times N$	1,26-2,5xN	2,6-5xN	5,1-10xN	$> 10 \times N$
ЩФ	$\leq 1,25 \times N$	1,26-2,5xN	2,6-5xN	5,1-10xN	$> 10 \times N$
Тошнота/рвота	Отсутствует	Тошнота	Рвота преходящая (3-5 раз)	Рвота, требующая лечения (6-10 раз)	Непереносимая рвота (более 10 раз)
Диаррея	Отсутствует	Преходящая менее 2 дней	Переносимая более 2 дней	Непереносимая, требующая лечения	Геморрагическая дегидратация, требующая в/в вливания жидкости
Состояние полости рта	Без изменений	Зуд, жжение, эритема	Эритема, язвы, прием пищи не затруднен	Язвы, трудно принимать пищу, требуется только жидкая пища	Питание через рот не возможно
Почки					
Мочевина	$\leq 1,25 \times N$	1,26-2,5xN	2,6-5xN	5,1-10xN	$> 10 \times N$
Креатинин	N	$< 1,5 \times N$	1,5-3xN	3,1-6xN	$> 6 \times N$
Протеинурия	Отсутствует	< 3 г/л	3-10 г/л	> 10 г/л	Нефротический синдром
Гематурия	Отсутствует	Микроскопическая	Макроскопическая	Макроскопическая + сгустки	Требуется переливание эритроц. массы

Нейротоксичность					
Изменение поведения и поведенция	Возбуждение	Преходящая вялость	Сонливость (менее 50% дневного времени)	Сонливость (более 50% дневного времени)	Кома
Периферические неврологические расстройства	нет	Парестезии и понижение сухожильных рефлексов	Тяжелые парестезии и легкая мышечная слабость	Парестезии и/или значительная утрата движения	Паралич
Мозжечковые нарушения	нет	Легкая дискоординация, дисдиадохимиз	Интенционный тремор, дисметрия, скандированная речь, нистагм	Двигательная атакия	Мозжечковый некроз
Задержка стула	нет	Небольшая	Задержка до 48 часов	Признаки динамической КН мене 96 часов, ответ на стимуляцию в течение 72 часов	Динамическая непроходимость более 96 часов
Боли по шкале боли 0-10	Нет 0	До 2 баллов	3-5 баллов	6-9 баллов	Некупирующаяся 10 баллов
Сердечно-сосудистая система					
Ритм	N	Асимптоматическое, транзитное нарушение	Возвратное, перенестирующее нарушение	Нарушение ритма, требующие коррекции	Гипотензия, желудочковая тахикардия, фибрилляция
ФВЛЖ	>30	25-30	20-24	<20	-
АД систолическое	N	±10	±20	±30	±40
АД диастолическое	N	±5	±10	±15	±20
Кожа и ее придатки					
Реакция и поражение кожи	нет	Эритема	Сухое шелушение кожи	Мокующие сыпи	Экфолиативный дерматит, некрозы, требующие хирургического вмешательства
Выпадение волос	нет	Минимальное облысение	Умеренное очаговое облысение	Полное обратимое облысение	Необратимая алопеция
Геморрагический синдром					
Оценка	нет	Появление петехий	Умеренная кровопотеря, требующая 1-2	Большая кровопотеря, требующая 3-4	Кровопотеря, требующая более 4 трансфузий

		трансфузии за курс	трансфузии
--	--	--------------------	------------

Конституциональные симптомы			
Потеря веса	<5%	5-<10%	10-<20% ≥20%
Температура	N	38° С	38°-40° С менее 24 часов Выше 40° С более 24 часов
Аллергическая реакция			
Аллергическая реакция/гиперчувствительность	нет	Транзиторная сыпь, температура менее 38° С	Уртикарная сыпь, температура ≥38° С
		Бронхоспазм, требующий в/в лекарственной терапии с/без уртикарной сыпи, аллергический отек	Анафилактия

8. Ссылки на литературные источники публикаций результатов научных исследований апробируемого метода:

1. Bonadonna G., Zucali R., Monfardini S. et al. Combination chemotherapy of Hodgkin's disease with adriamycin, bleomycin, vinblastine, and imidazole carboxamide versus MOPP // *Cancer*. – 1975. – Vol. 36. – P. 252-259.
2. De Vita V., Serpick A. Combination chemotherapy in the treatment of advanced Hodgkin's disease [abstract] // *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.* - 1967. – V.8. – P.13.
3. De Vita V., Serpick A., Carbone P.P. Combination chemotherapy in the treatment of advanced Hodgkin's disease // *Ann. Intern. Med.* – 1970. – Vol. 73. – P. 881-895.
4. Goodman L.S., Wintrobe M.M., Dameshek W. et al. Nitrogen mustard therapy // *J. A.M.A.* – 1946. – Vol. 132. – P. 126-132.
5. Kobikov S.Ch. Comparison of risk-adapted treatment and MOPP for childhood Hodgkin lymphoma / S.Ch. Kobikov, B.A. Kolygin, S.A. Kulyova // 20-th International Congress on Anti Cancer Treatment (February 3rd-6th, 2009), Paris. - P. 359.
6. Kolygin B.A. Risk-adapted treatment for childhood Hodgkin lymphoma / B.A. Kolygin, S.A. Kulyova // 20-th International Congress on Anti Cancer Treatment (February 3rd-6th, 2009), Paris. - P. 354.
7. Kulyova S.A. The experience of the risk-adapted treatment for childhood Hodgkin's lymphoma / S.A. Kulyova, B.A. Kolygin // Hemopoietic stem cell transplantation: abstracts of International meeting dedicated to the memory of Raisa Gorbacheva (September 21-22, 2007), Saint-Petersburg. – P. 22-23.
8. Kulyova S.A. VBVP (vinblastine, bleomycin, VP-16 and prednisolone) in treatment for childhood Hodgkin's lymphoma / S.A. Kulyova, N.V. Kochurova, B.A. Kolygin // *Haema*. – 2005. - № 8. – P. 78-82.
9. Kulyova, S.A. Hodgkin's lymphoma in children and adolescents: a Saint Petersburg Hodgkin's Lymphoma Group Study / S.A. Kulyova, B.A. Kolygin // *Journal of Oncology*. – 2011. – V. 2011: 958435
10. Kulyova, S.A. Risk-adapted treatment of childhood Hodgkin's lymphoma / S.A. Kulyova, A.P. Karitsky, B.A. Kolygin // *WRJO*. – 2013. – Vol. 1. – Supl. 1. – P. 1-5.
11. Landman-Parker J., Pacquement H., Leblanc T. et al. Localized childhood Hodgkin's disease: response-adapted chemotherapy with Etoposide, Bleomycin, Vinblastine, and Prednisone before low-dose radiation therapy – results of the French Society of Pediatric Oncology Study MDH90 // *J.Clin.Oncol.*- 2000. – V.18. - № 7.- P.1500-1507.
12. Meadows A.T., Obringer A.C., Marrero O. et al. Second malignant neoplasms following childhood Hodgkin's disease: treatment and splenectomy as risk factors // *Med. Ped. Oncol.* - 1989. - V.17. - P. 477-484.
13. Schellong G., Pötter R., Brämwig J.H. et al. High cure rates and reduced long-term toxicity in pediatric Hodgkin's disease: the German-Austrian

- Multicenter Trial DAL-HD-90 // J. Clin. Oncol. - 1999. - Vol. 17. - № 12. - P. 3736-3744.
14. Анишкин М.Ю. Предложения по формированию биологической стадии при лимфоме Ходжкина (ЛХ) у детей и подростков / М.Ю. Анишкин, С.А. Кулева, Б.А. Колыгин // Детская онкология. – 2008. – №1. – С. 80–83.
 15. Карицкий А.П., Кулева С.А. Объем опухолевого поражения как предиктивный фактор в группе неблагоприятного прогноза при лимфоме Ходжкина у детей // Вопр. онкол. – 2015. - № 2. – С. 220-225.
 16. Колыгин Б.А, Лебедев С.В. Прогностические факторы при комплексном лечении лимфогранулематоза у детей // Детская онкология. – 2001. - № 1. – С. 92-93.
 17. Колыгин Б.А. Диагностика и лечение лимфомы Ходжкина / Б.А. Колыгин, С.А. Кулева // СПб.: "Гиппократ", 2009. – 208 с.
 18. Колыгин Б.А. Оптимизация лечебной тактики у детей с лимфомой Ходжкина / Б.А. Колыгин, Н.В. Кочурова, С.А. Кулева // Метод. указ. – 2005.
 19. Колыгин Б.А. Результаты риск-адаптированной терапии лимфомы Ходжкина у детей и подростков / Б.А. Колыгин, С.А. Кулева, Н.В. Кочурова // Детская онкология. – 2005. - № 2. – С.16-19.
 20. Колыгин Б.А., Кулева С.А., Кочурова Н.В. Результаты риск-адаптированной терапии лимфомы Ходжкина у детей и подростков // Детская онкология. – 2005. - № 2. – С.16-19.
 21. Кочурова Н.В. Предварительная оценка эффективности схемы VBVP при лечении лимфогранулематоза у детей / Н.В. Кочурова, С.А. Кулева, Б.А. Колыгин // IV ежегодная Российская онкологическая конференция. – Москва. – 2002. – С. 209.
 22. Кулева С.А. Использование риск-адаптированных программ при лимфоме Ходжкина у детей и подростков // Вопр. онкол. – 2008. - № 6. – С. 768-770.
 23. Кулева С.А. Лечение лимфомы Ходжкина у детей и подростков / С.А. Кулева // Материалы 4-го съезда детских онкологов России с международным участием «Настоящее и будущее детской онкологии», 3–5 июня 2008 года. – Москва. – С. 112.
 24. Кулева С.А. Лимфома Ходжкина у детей и подростков: эффективность риск-адаптированного протокола СПбЛХ-05 / С.А. Кулева, М.Ю. Анишкин, Б.А. Колыгин // Детская онкология. – 2007. – № 3–4. – С.16–22.
 25. Кулева С.А. Сравнительный анализ двух риск-адаптированных программ, используемых в терапии лимфомы Ходжкина у детей и подростков / С.А. Кулева, М.Ю. Анишкин, Б.А. Колыгин // Вопр. онкол. – 2008. – № 1. – С.53–58.

26. Кулева С.А. Схема VBVP в терапии лимфомы Ходжкина у детей / С.А. Кулева, Н.В. Кочурова, Б.А. Колыгин // Детская онкология. – Москва. – 2004. – № 1. – С. 37-40.
27. Кулева С.А. Эффективность риск-адаптированного протокола СПБЛХ-05 в терапии детей с лимфомой Ходжкина / С.А. Кулева, Б.А. Колыгин // Материалы межрегиональной научно–практической конференции, посвященной 35–летию Архангельской областной детской клинической больницы им. П.Г. Выжлецова «Педиатрия Поморья». – Архангельск. – 2007. – С. 198.
28. Кулева С.А. Эффективность схемы VBVP в терапии лимфомы Ходжкина у детей / С.А. Кулева, Н.В. Кочурова, Б.А. Колыгин // VII Российский онкологический конгресс. – Москва. – 2003. – С.189.
29. Кулева С.А., Кочурова Н.В., Колыгин Б.А. Схема VBVP в терапии лимфомы Ходжкина у детей // Детская онкология. – 2004. – № 1. – С. 37-40.
30. Кулева, С.А. Использование риск-адаптированной терапии при лимфоме Ходжкина у детей и подростков / С.А. Кулева, Б.А. Колыгин // Вопр. Онкол. – 2013. – Материалы VIII Всероссийского съезда онкологов. – №3. – Vol. 59. – С. 1094.
31. Кулева, С.А. Компьютерная программа для лечения благоприятных форм лимфомы Ходжкина / С.А. Кулева, А.П. Карицкий, В.В. Вершинин, Б.А. Колыгин // Вопр. Онкол. – 2013. – Материалы VIII Всероссийского съезда онкологов. – №3. – Vol. 59. – С. 1093.
32. Кулева, С.А. Математическое обоснование преимущества использования риск-адаптированных программ при лечении лимфомы Ходжкина у детей и подростков / С.А. Кулева, А.П. Карицкий, Л.В. Филатова // Российский онкологический журнал. – 2014. – №6. – С. 36-39.
33. Кулева, С.А. Предиктивное значение объема опухолевого поражения при лимфоме Ходжкина с современных позиций / С.А. Кулева, А.П. Карицкий // Вестник РАМН. – 2014. – № 11-12. – С. 67-71.
34. Кулева, С.А. Результаты лечения детей с лимфомой Ходжкина по протоколу СПБЛХ-05 и автоматизация стратификации групп благоприятного прогноза/ С.А. Кулева, А.П. Карицкий, В.В. Вершинин, Б.А. Колыгин // Вопр. гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2013. – Том. 12, № 4. – С. 19-22.
35. Кулева, С.А. Сравнительный клинико-экономический анализ риск-адаптированной терапии лимфомы Ходжкина у детей и подростков / С.А. Кулева, А.П. Карицкий, А.А. Прошин, Б.А. Колыгин // Детская онкология. – 2012. – №3. – С.55-59.
36. Кулева, С.А. Терапия лимфомы Ходжкина у детей и подростков (обзор литературы) / С.А. Кулева, Б.А. Колыгин // www.medline.ru. – Том 12. – С. 386-409.
37. Кулева, С.А. Фармакоэкономические аспекты лечения лимфомы Ходжкина у детей / С.А. Кулева, А.П. Карицкий, А.А. Прошин, Б.А.

- Колыгин // Вопр. Онкол. – 2013. - Материалы VIII Всероссийского съезда онкологов. – №3. – Vol. 59. – С. 1086.
38. Кулева, С.А. Экономический анализ риск-адаптированной терапии лимфомы Ходжкина у детей / С.А. Кулева, А.П. Карицкий, А.А. Прошин, Б.А. Колыгин // Вопр. Онкол. – 2013. - Материалы VIII Всероссийского съезда онкологов. – №3. – Vol. 59. – С. 1140.
39. Способ оптимизации лечебной тактики при лимфоме Ходжкина у детей и подростков / Б.А. Колыгин, С.А. Кулева, Ю.А. Пунанов // положительное решение о выдаче патента на изобретение № 2007147299/14(051841), приоритет от 18.12.2007.

9. Иные сведения, связанные с разработкой метода

- отсутствуют

III. Цели и задачи клинической апробации метода

10. Детальное описание целей и задач клинической апробации

Цель клинической апробации: повышение эффективности лечения первичной лимфомы Ходжкина у детей и подростков путем создания и внедрения в практику риск-адаптированной программы, превосходящей существующие.

Задачи клинической апробации:

1. Обобщить опыт отделения по использованию риск-адаптированной терапии лимфомы Ходжкина у детей и подростков.
2. Провести анализ непосредственных результатов лечения больных по риск-адаптированному протоколу СПбЛХ-05.
3. Проанализировать результаты оригинального протокола СПбЛХ-05 риск-адаптированной терапии лимфомы Ходжкина и определить основные перспективы его усовершенствования.
4. Провести анализ отдаленных последствий терапии

IV. Дизайн клинической апробации метода

11. Научная обоснованность и достоверность данных, включая доказательства безопасности метода, подлежащего апробации

В детской практике активно используется риск-адаптированная терапия, основным принципом которой является подбор терапевтического объема согласно наличию и числу прогностически неблагоприятных факторов. В работах М. Smith и соавт. (1999), основанной на сведениях о когорте, состоящей из 328 пациентов в возрасте от 2 до 20 лет, путем многофакторного анализа выделены 5 признаков, коррелирующих с

неблагоприятным прогнозом: мужской пол, IIВ, IIIВ и IV стадии, большая медиастиальная масса, уровни гемоглобина < 110 г/л и лейкоцитов $> 13,5 \times 10^9$ /л. Ответ на лечение также служил предиктивным фактором. В других исследованиях с плохим прогнозом коррелировали вариант нодулярного склероза и наличие В-симптомов. Согласно обобщенным данным все больные стратифицировались на 3 группы риска: благоприятную (с локализованными стадиями, вовлечением менее 4 лимфатических зон, отсутствием В-симптомов, экстранодальных и массивных поражений), промежуточную (локализованные стадии, но с большой опухолевой массой) и неблагоприятную (распространенные стадии, локализованные стадии с наличием В-симптомов).

Риск-адаптированная терапия позволяет добиться высоких результатов во всех группах, а в группе с благоприятным прогнозом даже не прибегая к консолидации ремиссии с помощью облучения. Опыт коллег показал, что ЛТ повышает показатели выживаемости в группах больных с В-симптомами, распространенными стадиями и у пациентов моложе 15 лет. Доказано, что консолидирующая ЛТ не улучшает прогноз при использовании 8 циклов ПХТ (MOPP/ABVD, гибридный MOPP/ABV или BEACOPP или ABVPP). При достижении полной ремиссии после 3-6 циклов такой ПХТ, достаточно назначить еще несколько курсов ПХТ, а не ЛТ. Однако такая стратегия нередко приводит к повышению кумулятивных доз антрациклинов, блеомицина, алкилирующих препаратов и производных эпиподофиллотоксина, что чревато развитием в отдаленные сроки кардиотоксичности, пневмофиброза и вторичных лейкозов.

В период с 2000 по 2010 годы лечение по риск-адаптированной программе СПбЛХ-05 получили 70 больных. Согласно принципам протокольной стратификации на группы риска в 1-ю группу риска было включено 17 пациентов (24,3%), во 2-ю группу – 27 (38,6%) и в 3-ю группу – 26 больных (37,8%). При среднем сроке наблюдения в 74 месяца (от 5 до 129 месяцев) 5-летняя общая выживаемость (OS) для больных всей когорты составила 92,2% (SE-стандартная ошибка, 3,4%), безрецидивная (DFS) – 88,9% (SE 4%) и бессобытийная выживаемость (EFS) – 81,7% (SE 4,8%).

Некоторые различия в показателях выживаемости были отмечены в зависимости от группы риска. В группах низкого риска OS, DFS и EFS составили 100%, 100% и 93,8%, в группе промежуточного риска – 100%, 95,7% и 95,7% соответственно и в группе высокого риска – 78,7%, 68,9% и 59,9% соответственно. У одного пациента из группы низкого риска после завершения лечебной программы диагностирован острый лимфобластный лейкоз. Учитывая сроки наступления лейкоза у этого ребенка (через 10 месяцев после завершения лечебной программы), а также небольшие дозы препаратов, индуцирующих вторые опухоли (суммарная доза этопозиды 500 мг/м²), можно предположить наличие синхронной множественной неоплазии у данного больного.

Наши исследования сопоставимы с данными зарубежных клиник. Это доказывает достоверность принципов выделения групп низкого, промежуточного и высокого риска. Предпринятое нами проспективное исследование подтвердило воспроизводимость индивидуального прогностического индекса, разработанного ранее на ретроспективном материале.

12. Описание дизайна клинической апробации метода

12.1. Исследуемые параметры, оцениваемые в ходе апробации метода

ФИО, возраст, пол, морфологическая верификация диагноза, количество и размеры пораженных лимфатических зон, экстранодальное распространение процесса, наличие/отсутствие общих симптомов заболевания, наличие/отсутствие биологической активности, степень ответа на индукционную полихимиотерапию (ПЭТ-КТ), оценка непосредственной токсичности и отдаленных последствий полихимиотерапии, оценка эффективности и отдаленных последствий консолидирующей лучевой терапии.

12.1.1. Морфологическая верификация патологического процесса.

Перед началом лечебной программы обязательно проводится биопсия (пункционная и инцизионная) одной из манифестирующих зон с последующим цитологическим, гистологическим и иммуногистохимическим исследованиями и определением гистологического типа заболевания. При поражении только внутригрудных или только абдоминальных лимфатических узлов верификация диагноза проводится после видеоторакоскопической или лапароскопической биопсии.

ВОЗ-классификация лимфомы Ходжкина / болезни Ходжкина (2000).

– Нодулярный вариант болезни Ходжкина с лимфоидным преобладанием.

Классические варианты болезни Ходжкина:

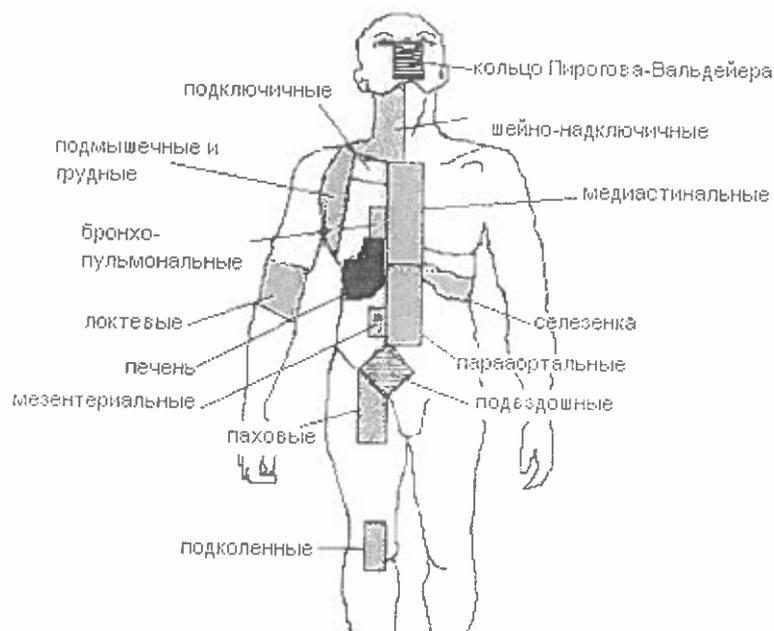
– Нодулярный склероз (градации 1 и 2).

– Лимфоидное преобладание.

– Смешанноклеточный вариант болезни Ходжкина.

– Лимфоидное истощение.

12.1.2. Лимфатические зоны



- Правые шейно–надключичные: подчелюстные, подбородочные, задние и передние верхнее–, средне– и нижнешейные, надключичные, затылочные, околоушные.
- Левые шейно–надключичные: подчелюстные, подбородочные, задние и передние верхнее–, средне– и нижнешейные, надключичные, затылочные, околоушные.
- Правые подключичные.
- Левые подключичные.
- Правые подмышечные и грудные.
- Левые подмышечные и грудные.
- Правые локтевые.
- Левые локтевые.
- Кольцо Пирогова–Вальдейера.
- Медиастинальные: паратрахеальные, трахео–бронхиальные, бифуркационные, лимфатические узлы заднего средостения и нижних отделов средостения.
- Правые бронхоплевральные.
- Левые бронхоплевральные.
- Печень.
- Селезенка.
- Парааортальные: чревные, парааортокавальные, околопочечные, около селезеночные, паранкреатические, лимфатические узлы в воротах печени.

- Мезентериальные: брыжеечные толстой и тонкой кишки.
- Правые подвздошные.
- Левые подвздошные.
- Правые паховые: паховые, бедренные.
- Левые паховые: паховые, бедренные.
- Правые подколенные.
- Левые подколенные.

12.1.3. Стадирование злокачественного процесса.

Клиническая стадия определяется согласно классификации Ann Arbor (1971), дополненная рекомендациями, принятыми в Котсвольде (1989):

I стадия - поражение одной группы лимфатических узлов (I) или двух смежных групп или одного экстралимфатического органа (или ткани) - (IE);

II стадия - поражение двух или более лимфатических областей по одну сторону диафрагмы (II) или локализованное вовлечение одного экстралимфатического органа (или ткани) и одной (или более) лимфатических областей по одну сторону диафрагмы (IIE), поражение селезенки (IIS) – или несомненное пальпаторное ее увеличение, или увеличение неясно, должно быть радиологическое подтверждение очагов поражения не менее чем двумя методами визуализации (УЗИ, КТ, сцинтиграфия), если увеличение не пальпаторное, а подтверждено только радиологически и при этом не выявлено очагов – нет поражения;

III стадия - поражение лимфатической системы по обе стороны диафрагмы (III), которое может сочетаться с локализованным вовлечением одного экстралимфатического органа или ткани (IIIE), или с вовлечением селезенки (IIIS), или поражением того и другого (IIIES);

IV стадия - диффузное или диссеминированное поражение одного и более экстралимфатических органов или тканей в сочетании или без вовлечения лимфатических узлов.

Принципы определения IV стадии (Schellong G):

- поражение легких диагностируется по КТ, биопсия не выполняется;
- поражение плевры – биопсия не требуется, если утолщение плевры и/или плеврит наблюдаются одновременно с поражением легких; при отсутствии последнего необходимо или цитологическое подтверждение по экссудату или биопсия плевры;
- вовлечение печени (при клиническом стадировании) констатируется, если двумя радиологическими методами визуализации выявлены «холодные» или гетерогенные очаги (независимо от размера печени); увеличение печени (клинически и радиологически) без очагов – нет поражения (Costwold, 1989);
- костный мозг – биопсия из 2-х точек;

- редкие поражения костей, кожи, почек и других органов и тканей, не обусловленные контактным путем (Е), требуют морфологического подтверждения.

12.1.4. Необходимое обследование (табл. 3).

1) первичное обследование.

А. Обязательные методы исследования:

- анамнез жизни, анамнез заболевания;
- физикальный осмотр;
- определение группы крови, резус-фактора;
- общий анализ крови;
- общий анализ мочи;
- биохимический анализ крови (общий белок, альбумин, билирубин, АЛТ, АсАТ, мочевины, креатинин, фибриноген, ШДФ, ЛДГ, СРБ, Na^+ , K^+ , Ca^{2+});
- ЭКГ;
- ФВЛЖ (при наличии в анамнезе сердечно-сосудистой патологии; при наличии аускультативного сердечного шума, исключая функциональный мезосистолический);
- ПЭТ-КТ
- Рентгенография органов грудной клетки с определением медиастинально-торакального индекса (норма МТИ до 1/3); носоглотки, томографическое исследование мягких тканей носоглотки и определение индекса Фуджиоки (норма $\leq 0,5$).
- УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства, указание размеров пораженных периферических лимфатических узлов и/или очагов в органах и тканях;
- Осмотр ЛОР-врача;
- Исследование костного мозга (трепан-биопсия костного мозга у больных с IB, IIB-IV стадиями);
- КТ органов грудной клетки и брюшной полости;
- Радиоизотопное исследование с ^{67}Ga -цитратом;
- Миело-, лиено-, гепато- и лимфосцинтиграфия.

Б. Дополнительные методы исследования (по показаниям):

- Остеосцинтиграфия;
- МРТ при костных поражениях.

2) текущее обследование (проводится перед каждым циклом полихимиотерапии):

- физикальный осмотр;
- общий анализ крови;

- общий анализ мочи;
- биохимический анализ крови (общий белок, альбумин, билирубин, АЛАТ, АсАТ, мочевины, креатинин, фибриноген, ЦФ, ЛДГ, СРБ, Na^+ , K^+ , Ca^{2+});
- ЭКГ, УЗИ сердца с определением ФВЛЖ (при наличии в анамнезе сердечно-сосудистой патологии; при изменениях на ЭКГ, обнаруженных при первичном обследовании; при наличии аускультативного сердечного шума, исключая функциональный мезосистолический, при планируемых инфузиях антрациклиновых антибиотиков);
 - Рентгенография органов грудной клетки; носоглотки;
 - УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства, манифестирующих лимфатических зон;
 - Осмотр ЛОР-врача (при первичном поражении носоглотки после 2-го, 4-го и 6-го курсов);
 - Исследование костного мозга при наличии поражения (трепан-биопсия костного мозга после 2-го и 6-го курсов и лучевой терапии);
 - КТ органов грудной клетки и/или брюшной полости перед лучевой терапией;

3) обследование и наблюдение после завершения лечебной программы:

- изучение жалоб;
- физикальный осмотр;
- общий анализ крови;
- биохимический анализ крови (общий белок, альбумин, билирубин, АЛАТ, АсАТ, мочевины, креатинин, фибриноген, ЦФ, ЛДГ, СРБ, Na^+ , K^+ , Ca^{2+});
- рентгенографию органов грудной клетки в двух проекциях;
- УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства;
- Осмотр ЛОР-врача (по показаниям);
- ЭКГ, УЗИ сердца с определением ФВЛЖ, оценка функции внешнего дыхания (по показаниям).

Наблюдение за детьми после завершения лечебной программы осуществляется амбулаторно с периодичностью один раз в 2-3 месяца в первые 2 года после терапии, один раз в 6 месяцев в последующие 3 года и один раз в год в дальнейшем.

Таблица 3. Необходимое обследование

Обследование	Первичное обследование	Текущее обследование *	Обследование перед ЛТ	Обследование в течение ЛТ*	Обследование после завершения лечебной программы
Анамнез	•				
Физикальный осмотр	•	•	•	•	•
Морфологическая верификация	•				
Общий анализ крови	•	•	•	•	•
Общий анализ мочи	•	•	•	•	•
Биохимический анализ крови	•	•	•	•	•
Рентгенография органов грудной клетки; носоглотки	•	•	•	•	•
УЗИ органов брюшной полости, манифестирующих лимфатических зон	•	•	•	•	•
ЭКГ	•	•	•	•	•
ФВЛЖ (по показаниям)	•	•	•	•	•
Осмотр ЛОР-врача	•	По показаниям	По показаниям	По показаниям	По показаниям
Исследование костного мозга	•	При наличии поражения (трепан-биопсия костного мозга после 2-го и 6-го курсов и лучевой терапии)			
КТ органов грудной клетки и брюшной полости	•		•		
Радионукотное исследование с Ga	•				
Лимфоциттиграфия, миело-, плечо-, гепато-, остеосцинтиграфия (по показаниям)	•				
МРТ при костных поражениях	•				
ПЭТ-КТ	•		•		

* лабораторные методы (общий анализ крови, биохимический анализ крови, общий анализ мочи) проводятся как минимум один раз в неделю; инструментальные методы (рентгенография органов грудной клетки, носоглотки, УЗИ органов брюшной полости, манифестирующих лимфатических зон, ЭКГ, ФВЛЖ) перед каждым циклом полихимиотерапии и один раз в месяц в течение лучевой терапии.

12.2. Описание дизайна клинической апробации с графической схемой

Этап первичного обследования пациента (амбулаторный, стационарный)
Цель - определение степени распространенности процесса:
Анамнез, объективный осмотр, клинический и биохимический анализы крови, коагулограмма, морфологическая верификация патологического процесса, ПЭТ-КТ с ФДГ, УЗИ, КТ, МРТ, остеосцинтиграфия, рентгенография органов грудной клетки, осмотр ЛОР-врача, исследование костного мозга

Этап первичного обследования пациента (амбулаторный, стационарный)
Цель - исключение сопутствующей патологии:
Анамнез, объективный осмотр, определение группы крови и резус-фактора, ЭКГ, УЗИ сердца с определением ФВЛЖ, осмотр эндокринолога, общий анализ мочи, консультации

Определение гистологического типа заболевания, стадирование, стратификация в группу риска.

Проведение индуктивной полихимиотерапии (чередование схем VBVP и ABVD)

1 группа риска:
2 цикла ПХТ

2 группа риска:
4 цикла ПХТ

3 группа риска:
6 циклов ПХТ

Текущее обследование пациента:

1. перед каждым циклом ПХТ

Объективный осмотр, клинический и биохимический анализы крови, общий анализ мочи, ЭКГ, УЗИ сердца с определением ФВЛЖ, рентгенография органов грудной клетки, УЗИ манифестирующих лимфатических зон, органов брюшной полости и забрюшинного пространства, КТ

2. после 2-го, 4-го и 6-го циклов

Осмотр ЛОР-врача при первичном поражении носоглотки

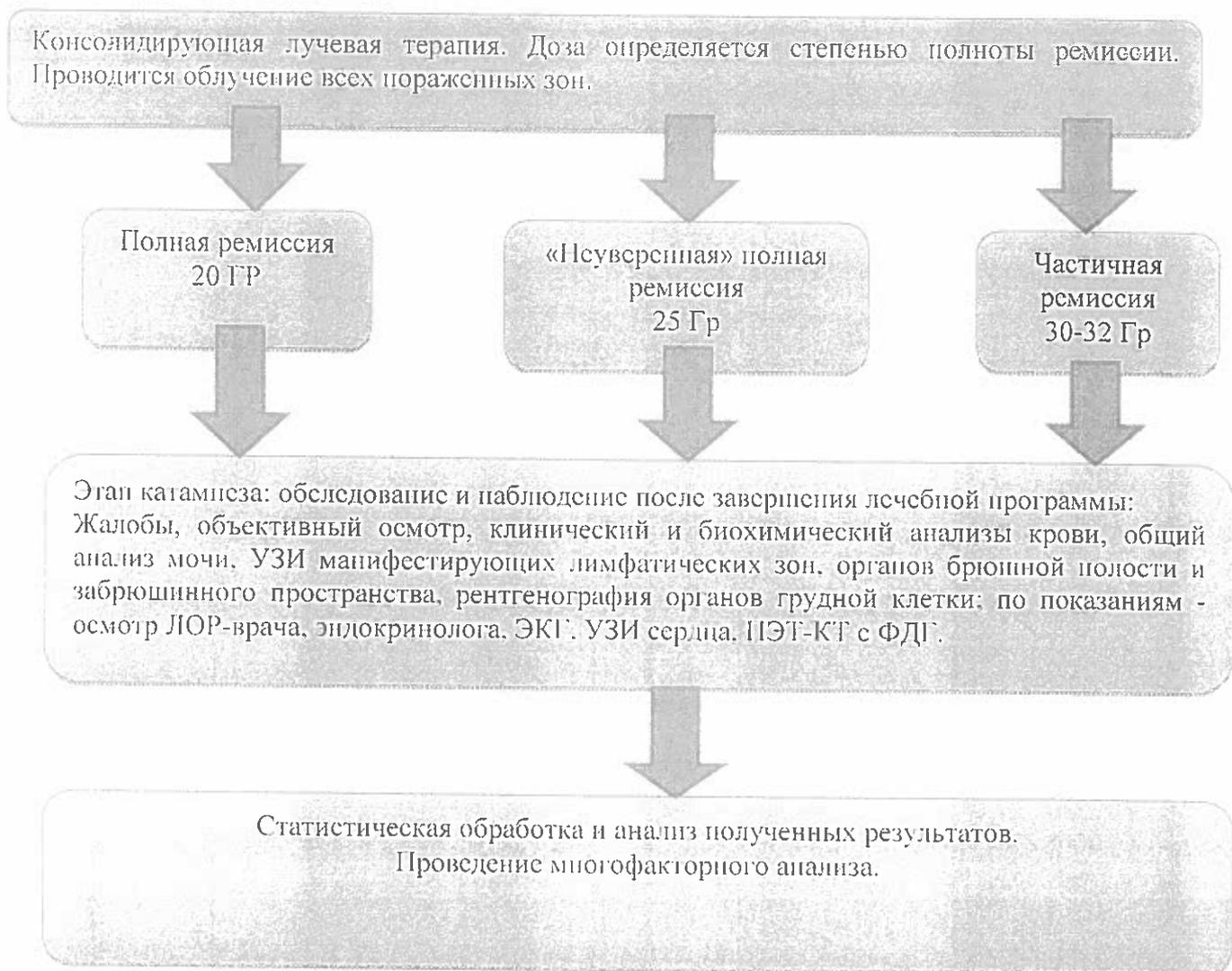
3. после 2-го и 6-го циклов

Исследование костного мозга (аспирационная и трепан-биопсия) при первичном поражении

Обследование перед проведением консолидирующей лучевой терапии:

Цель - определение полноты ремиссии.

ПЭТ-КТ с ФДГ, рентгенография органов грудной клетки, УЗИ манифестирующих лимфатических зон, органов брюшной полости и забрюшинного пространства, КТ, МРТ



12.3 Описание метода, инструкции по его проведению

Используется метод стратификационной рандомизации. Выделенные стратификационные группы отличаются по числу неблагоприятных прогностических факторов.

К неблагоприятным прогностическим факторам относятся:

- Возраст больного 10 лет и старше.
- Наличие общих симптомов (лихорадка выше 38°C в течение трех дней, ночные профузные поты, потеря веса более, чем на 10% за последние 6 месяцев).

- Наличие биологической активности процесса (подстадия «в»), которая диагностируется при наличии двух или более следующих показателей: СОЭ ≥ 30 мм/час, фибриноген ≥ 4 г/л, альбумин ≤ 40 %, СРБ (++) и более), число лейкоцитов $\geq 12 \times 10^9$ /л, альфа-2-глобулин $\geq 12\%$.

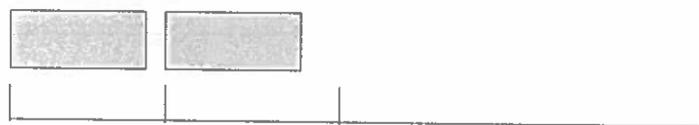
- Число пораженных лимфатических зон 5 и более.

- Размеры наибольшего конгломерата лимфатических узлов 5 см и более и/или МТИ более 0,33.
- IV стадия заболевания.

Больные рандомизируются на группы низкого (1 группа), промежуточного (2 группа) и высокого (3 группа) риска, что и определяет число циклов полихимиотерапии: у больных 1 группы риска (с наличием 0-2 неблагоприятных прогностических признаков) проводится 2 цикла полихимиотерапии по схеме VBVP, 2 группы риска (3-4 признака) – 4 цикла в альтернирующем режиме (VBVP-ABVD–VBVP-ABVD), 3 группы риска (5 и более признаков) – 6 циклов полихимиотерапии в альтернирующем режиме (VBVP-ABVD–VBVP-ABVD–VBVP-ABVD).

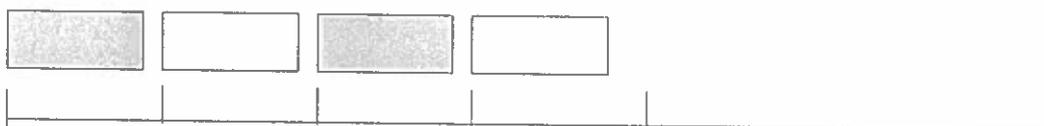
В целом лечебная тактика при лимфоме Ходжкина представлена на схеме:

1 группа риска (ПИ 0–2)



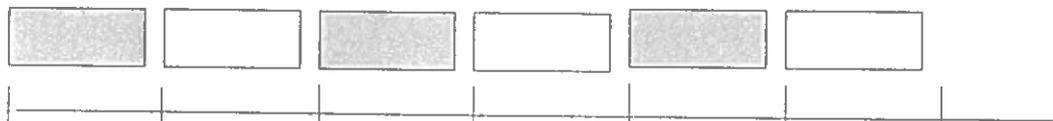
1 нед. 4 нед. 7 нед.

2 группа риска (ПИ 3–4)



1 нед. 4 нед. 8 нед. 11 нед. 15 нед.

3 группа риска (ПИ 5-6)



1 нед. 4 нед. 8 нед. 11 нед. 15 нед. 18 нед. 22 нед.

 - VBVP

 - ABVD

1) индуктивная полихимиотерапия.

Для индукции ремиссии используются следующие схемы полихимиотерапии:

схема VBVP

	Дни							
	1	2	3	4	5	6	7	8
Винбластин (6 mg/m ²) (макс. разовая доза 10 mg)	↓							↓
VP-16 (100 mg/m ²)	↓	↓	↓	↓	↓			
Блеомицин (10 mg/m ²)*	↓							
Преднизолон (40 mg/m ²)	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓

Схема ABVD

	Дни	
	1	15
Винбластин (6 mg/m ²) (макс. разовая доза 10 mg)	↓	↓
Блеомицин (10 mg/m ²)*	↓	↓
Доксорубин (25 mg/m ²)	↓	↓
DTIC (375 mg/m ²)	↓	↓

* максимальная разовая доза для блеомицина гидрохлорида (СПб НИИ вакцин и сывороток) составляет 15 мг (Гершанович М.Л.).

Каждый последующий курс полихимиотерапии должен быть начат на 21 день после VBVP или на 28 день после ABVD при восстановлении показателей крови (число лейкоцитов должно быть более $2,0 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофилов – более $1,5 \times 10^9/\text{л}$ и тромбоцитов – более $100 \times 10^9/\text{л}$).

Кумулятивные дозы (VBVP+ABVD):

	1 группа риска	2 группа риска	3 группа риска
Винбластин*	24 mg/m ²	48 mg/m ²	72 mg/m ²
VP-16	1000 mg/m ²	1000 mg/m ²	1500 mg/m ²
Блеомицин **	20 mg/m ²	60 mg/m ²	90 mg/m ²
Преднизолон	640 mg/m ²	640 mg/m ²	960 mg/m ²
Доксорубин	—	100 mg/m ²	150 mg/m ²
DTIC	—	750 mg/m ²	1125 mg/m ²

* кумулятивная доза винбластина у детей с площадью поверхности более 1.5 м² оставляет 40 мг, 80 мг и 120 мг в 1, 2 и 3 группах риска соответственно.

** кумулятивная доза блеомицина гидрохлорида (СПб НИИ вакцин и сывороток) у детей с площадью поверхности более 1.5 м² оставляет 30 мг, 90 мг и 135 мг в 1, 2 и 3 группах риска соответственно.

2) консолидирующая лучевая терапия.

Для консолидации ремиссии через 2 недели после окончания лекарственной терапии при нормализации показателей крови (число лейкоцитов должно быть более $2,0 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофилов – более $1,5 \times 10^9/\text{л}$ и тромбоцитов – более $100 \times 10^9/\text{л}$) проводится облучение всех пораженных зон. СОД для конкретной лимфатической зоны зависит от полноты ремиссии после лекарственной терапии:

- А) При достижении полной ремиссии в лимфатической зоне по данным ПЭТ-КТ 20 Гр
- Б) При уменьшении размеров конгломератов после полихимиотерапии на 75% и более от первоначальной опухоли и/или уменьшение гиперфиксации РФП по ПЭТ-КТ до 2-3 по Deauville 25 Гр
- В) При регрессии опухолевых новообразований менее, чем на 75% и/или сохранении гиперфиксации РФП по ПЭТ-КТ 3-4 по Deauville 30–32 Гр

СОД на легкие и печень составляет 12-15 Гр.

Лучевая терапия прерывается при снижении уровня нейтрофилов менее $0,5 \times 10^9/\text{л}$ и/или тромбоцитов менее $50 \times 10^9/\text{л}$ и возобновляется при повышении нейтрофилов более $1,0 \times 10^9/\text{л}$ и тромбоцитов более $75 \times 10^9/\text{л}$.

Оценка полноты ремиссии

1) срок оценки.

Эффективность проводимого лечения оценивается после 2, 4 и 6 курсов полихимиотерапии.

1) критерии оценки.

Оценка непосредственных и отдаленных результатов проводится в соответствии с рекомендациями Комитета экспертов ВОЗ (1979):

Полная ремиссия - полная регрессия всех признаков заболевания (клинических, гематологических и других проявлений болезни) по данным визуализирующих методов обследования, определяемая дважды с интервалом не менее 4 недель.

Частичная ремиссия - уменьшение размеров опухолевых образований не менее, чем на 50% на срок от 4 недель при отсутствии новых очагов поражения.

Стабилизация заболевания – уменьшение размеров опухолевых образований менее, чем на 50% или увеличение их не более, чем на 25% от первоначального объема при отсутствии новых очагов поражения.

Прогрессирование - появление в процессе лечения новых очагов поражения или увеличение ранее имевшихся более, чем на 25%, а также появление симптомов интоксикации.

Рецидив - появление новых очагов поражения после достижения полной ремиссии.

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

Продолжительность участия пациентов в клинической апробации составляет 5 лет и включает в себя:

амбулаторный период с первичной диагностикой и цитологической верификацией диагноза;

стационарный период с проведением полного первичного и текущего обследования, лекарственного и лучевого этапов лечения.

Для анализа отдаленных результатов лечения, планируется наблюдение за пациентами в течение 5 лет с клиническими осмотрами, проводимыми с периодичностью один раз в 2 мес в первые 2 года наблюдения, один раз в 6 месяцев в последующие 3 года и один раз в год в дальнейшем.

Апробация метода будет проводиться в соответствии с требованиями Надлежащей клинической практики (GCP, ГОСТ Р 52379-2005 «Надлежащая клиническая практика»).

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

Все сведения, полученные в ходе клинической апробации, будут заноситься в формы медицинской документации, утвержденные в установленном законом порядке, либо храниться вместе с данными документами. Внесение каких-либо данных в индивидуальную

регистрационную карту без записи в первичной медицинской документации категорически запрещается.

Основными данными, необходимыми для регистрации в ИРК, являются жалобы пациента, объективный осмотр, клинический и биохимический анализы крови, общий анализ мочи, исследование костного мозга, КТ органов грудной клетки и брюшной полости с регистрацией размеров пораженных лимфатических узлов, ЭКГ, радиоизотопные исследования в т.ч. ПЭТ-КТ с ФДГ.

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

13. Критерии включения пациентов

- 1) Наличие у ребенка или подростка морфологически верифицированной лимфомы Ходжкина;
- 2) возраст пациентов до 18 лет;
- 3) наличие информированного согласия родителей или опекунов на лечение по данной медицинской технологии.

14. Критерии не включения пациентов

- 1) Прогрессирование злокачественного заболевания на фоне лечения;
- 2) аллергические реакции на препараты, входящие в схемы полихимиотерапии;
- 3) психические расстройства;
- 4) множественные пороки развития;
- 5) декомпенсированные состояния со стороны жизненно важных органов (НК₂, ДН III-IV стадии, ОПН, ХПН III-IV стадии, острая печеночная недостаточность);
- 6) острые воспалительные заболевания; хронические заболевания в стадии обострения;
- 7) отказ родителей или опекунов ребенка от лечения по данному протоколу.

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

- 1) прогрессирование заболевания на фоне терапии;
- 2) отказ родителей или опекунов ребенка от продолжения лечения;
- 3) несоблюдение условий протокола (режимов введения химиопрепаратов).

VI. Медицинская помощь

16. Вид, форма и условия оказания медицинской помощи

При проведении клинической апробации по данной программе предполагается оказание плановой специализированной, в том числе высокотехнологичной медицинской помощи по профилю «онкология» в условиях стационара.

17. Перечень медицинских услуг (медицинских вмешательств)

Перечень оказываемых в рамках данной программы клинической апробации услуг представлен в табл. 4.

Таблица 4. Перечень медицинских услуг (вмешательств), используемых в программе клинической апробации метода

Код услуги	Наименование услуги
Л 01.01.001	Сбор анамнеза и жалоб
Л 01.31.010	Визуальный осмотр общетерапевтический
Л 01.31.011	Пальпация общетерапевтическая
Л 01.31.012	Аускультация общетерапевтическая
Л 01.31.016	Перкуссия общетерапевтическая
Л 02.01.001	Измерение массы тела
Л 02.03.005	Измерение роста
Л 02.09.001	Измерение частоты дыхания
Л 02.10.002	Измерение частоты сердцебиения
Л 02.12.001	Исследование пульса
Л 02.12.002	Измерение артериального давления на периферических артериях
Л 02.31.002	Термометрия общая
Л 05.10.001	Регистрация электрокардиограммы
Л 05.10.001.003	Регистрация электрокардиограммы с расшифровкой, описанием и интерпретацией
Л 05.10.007	Расшифровка, описание и интерпретация электрокардиографических данных
Л 05.30.004.001	Магнитно-резонансная томография органов малого таза с внутривенным контрастированием
Л 06.09.005.002	Компьютерная томография органов грудной полости с внутривенным болюсным контрастированием
Л 06.09.006.008	Спиральная компьютерная томография органов грудной полости с описанием и интерпретацией
Л 06.09.006.010	Спиральная компьютерная томография грудной полости с внутривенным болюсным контрастированием, мультипланарной и трехмерной реконструкцией с описанием и интерпретацией
Л 06.09.007.002	Рентгенография легких цифровая
Л 06.09.008.003	Рентгенография легких с описанием и интерпретацией
Л 06.30.002.001	Описание и интерпретация компьютерных томограмм
Л 06.30.002.002	Описание и интерпретация магнитно-резонансных томограмм
Л 06.31.002.005	Компьютерная томография органов брюшной полости с описанием и

Код услуги	Наименование услуги
	интерпретацией
А 07.03.001	Сцинтиграфия костей
А 08.06.001	Цитологическое исследование пунктатов лимфоузлов
А 08.06.003	Гистологическое исследование препарата тканей лимфоузла
А 08.06.005	Цитологическое исследование биоптатов лимфоузлов
А 08.31.005	Иммуноцитохимическое исследование
А 08.31.014	Иммуногистохимическое исследование
А 09.05.009	Исследование уровня С-реактивного белка в крови
А 09.05.010	Исследование уровня общего белка в крови
А 09.05.011	Исследование уровня альбумина в крови
А 09.05.017	Исследование уровня мочевины в крови
А 09.05.020	Исследование уровня креатинина в крови
А 09.05.021	Исследование уровня общего билирубина в крови
А 09.05.022	Исследование уровня свободного и связанного билирубина в крови
А 09.05.023	Исследование уровня глюкозы в крови
А 09.05.030	Исследование уровня натрия в крови
А 09.05.031	Исследование уровня калия в крови
А 09.05.032	Исследование уровня общего кальция в крови
А 09.05.034	Исследование уровня хлоридов в крови
А 09.05.041	Исследование уровня аспарат-трансаминазы в крови
А 09.05.042	Исследование уровня аланин-трансаминазы в крови
А 09.05.057	Исследование уровня инсулина плазмы крови
А 09.05.178	Исследование уровня изоферментов лактатдегидрогеназы в крови
А 09.09.002	Цитологическое исследование плевральной жидкости
А 11.02.002	Внутримышечное введение лекарственных средств
А 11.12.002	Катетеризация кубитальной и других периферических вен
А 11.12.003.002	Внутривенное введение лекарственных средств через внутривенный катетер
А 12.06.001	Исследование популяции лимфоцитов
А 14.12.001	Уход за сосудистым катетером
А 14.31.011	Пособие при парентеральном введении лекарственных средств
А 15.01.001	Перевязки при нарушениях целостности кожных покровов
В 01.027.003	Ежедневный осмотр врачом-онкологом с наблюдением и уходом среднего и младшего медицинского персонала в отделении стационара
В 01.027.01	Прием (осмотр, консультация) врача-онколога первичный
В 01.027.02	Прием (осмотр, консультация) врача-онколога повторный
В 03.016.03	Общий (клинический) анализ крови развернутый
В 03.016.04	Анализ крови биохимический общетерапевтический
В 03.016.06	Анализ мочи общий
Д 03.05	Взаимодействие с органами законодательной и исполнительной власти, органами управления здравоохранением, страховыми медицинскими организациями, фондами медицинского страхования
Д 03.06	Взаимодействие с пациентами и их родственниками по решению административных вопросов
Д 04.03	Внесение сведений в реестр (базу данных)
Д 04.04	Исправление информации, введенной в реестр (базу данных)
Д 04.10	Поддержание локальных сетей

18. Лекарственные препараты и изделия медицинского назначения для медицинского применения, используемые в программе клинической апробации метода

18.1. Медицинские изделия:

1. Стандартное оборудование и наборы реагентов цитологической и патоморфологической лабораторий.
2. Стандартное оснащение кабинета ультразвуковой диагностики (аппараты ультразвуковые диагностические, разрешенные к использованию в клинической практике в установленном порядке), например, аппарат ультразвуковой диагностический стационарный цифровой с непрерывным импульсным цветным «доплером», модель HI VISION 900, регистрационное удостоверение ФСЗ 2007/00249 от 17 августа 2007 года; срок действия не ограничен, «ХИТАЧИ Медикал Корпорэйшн», Япония.
3. Аппараты рентгеновские, например, аппарат рентгенографический цифровой для второго и третьего рабочих мест АРЦ-01-«ОКО», регистрационное удостоверение ФС 12262003/10196-04 от 13 июля 2004 года; действительно до 13 июля 2014г., «ЗОО научно-исследовательская производственная компания «Электрон», Санкт-Петербург.
4. Томограф компьютерный, например, томограф компьютерный Brilliance CT-40 slice, Brilliance CT 64 slice, регистрационное удостоверение ФС №2005/635; действительно с 29 апреля 2005 года до 29 апреля 2015 года, «Philips Medical System (Cleveland) Inc., Philips Medical System Technologies Ltd.», США, Израиль.
5. Гамма-камера двух детекторная Forte, регистрационное удостоверение ФС №2005/1254; действительно с 1 сентября 2005г. по 1 сентября 2015г., «Adac Laboratories A Philips Medical Systems Company», США.
6. Комплекс медицинский радиотерапевтический модель Clinac, регистрационное удостоверение ФС № 2005/1599; действительно с 2 ноября 2005г. по 2 ноября 2015г., «Varian Medical System International AG», Швейцария.

18.2 Перечень расходных материалов

	Одноразовые изделия медицинского назначения
Тип	Иглы, трубки и взаимодействующие с ними изделия
Класс	Шприцы
4295	Шприц 5Б Луер (в ассортименте) шт
Класс	Катетеры венозные центральные
4163	Набор для катетеризации п/вен Кавафикс Сплиттокан (в ассортименте) шт

	Одноразовые изделия медицинского назначения
Класс	Магистральи, инфузионные системы, краники, кардиоконнекторы
2016	Система инфузионная Интрафикс шт
	Система лейкоцитарная для аппарата CobeSpectra
Тип	Аксессуары и вспомогательные изделия
Класс	Контактные среды для датчиков
4580	Эхо гель мл
Класс	Вспомогательные изделия, применяемые в комплексе с основным
1813	Пробирки вакуумные пустые шт
Класс	Технологические изделия и приспособления
4199	Пленка рентгеновская AGFA большая (в ассортименте) шт
Класс	Расходник для записи регистрируемых сигналов от приборов
4579	Электроды для ЭКГ
4577	Лента для ЭКГ рулон
Класс	Инструменты и изделия для диагностических осмотров
4584	Контейнер стерильный для сбора биологического материала 70 мл шт.

18.2. Лекарственные противоопухолевые средства:

1. Винбластин-ЛЭНС, лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения 5 мг, регистрационное удостоверение № Р N000203/01 от 18.08.2006, ООО «ЛЭНС-Фарм», Россия.
2. Доксорубин-Эбеве, концентрат для приготовления раствора для внутрисосудистого и внутрипузырного введения 10 мг/5 мл, 50 мг/25 мл, регистрационное удостоверение П N015188/01-2003, дата регистрации 11.08.2008, Эбеве Фарма Гес.м.б.Х.Нфг. КГ, Австрия.
3. Преднизолон, таблетки 5 мг, регистрационное удостоверение № ЛСР-003430/07 от 26.10.2007, ОАО «Химико-фармацевтический комбинат «Акрихин», Россия.
4. Этопозид-Тева, раствор для инфузий 20 мг/мл, регистрационное удостоверение П N012285/01, дата регистрации 07.10.2008, Тева Фармацевтические Предприятия Лтд., Израиль.
5. Блеомиин, лиофилизат для приготовления раствора для инъекций 15 ЕД, регистрационное удостоверение П N012754/01, дата регистрации 20.05.2009, Тева Фармацевтические Предприятия Лтд., Израиль.
6. Дакарбазин Медак, лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения 100, 200, 500 и 1000 мг, регистрационное удостоверение П N016026/01, дата регистрации 25.11.2009, медак ГмбХ, Германия.

В среднем на курс лечения потребуется:

<i>Лекарственные средства:</i>	Количество	
Блеомицин 15 ЕД №1	6	фл.
Винбластин 5мг фл. №1	16	фл.
Глюкоза р-р д/инф. 5 % бут. ПЭ 500 мл, №1	33	фл.
Дакарбазин лиоф. д/р-ра для в/в 500 мг, №10	4	фл.
Доксорубицин, лиоф. д/внутрисосуд. и внутривен. введ., 50 мг, №1	4	фл.
Натрия хлорид р-р д/инф. 0,9 % фл. ПЭ 500 мл, №1	33	фл.
Ондансетрон р-р 2 мг/мл амп. 4 мл, №5	48	фл.
Парацетамол р-р д/инф. 10 мг/мл фл. стекл. 100 мл, №12	6	фл.
Преднизолон, таб. 5мг №100	2	уп.
Этопозид конц. для р-ра д/инф. 20 мг/мл фл. 10 мл, №1	10	фл.

19. Перечень показателей эффективности

Полная ремиссия - полная регрессия всех признаков заболевания (клинических, гематологических и других проявлений болезни) по данным визуализирующих методов обследования, определяемая дважды с интервалом не менее 4 недель.

Частичная ремиссия - уменьшение размеров опухолевых образований не менее, чем на 50% на срок от 4 недель при отсутствии новых очагов поражения.

Стабилизация заболевания - уменьшение размеров опухолевых образований менее, чем на 50% или увеличение их не более, чем на 25% от первоначального объема при отсутствии новых очагов поражения.

Прогрессирование - появление в процессе лечения новых очагов поражения или увеличение ранее имевшихся более, чем на 25%, а также появление симптомов интоксикации.

Рецидив - появление новых очагов поражения после достижения полной ремиссии.

20. Перечень критериев дополнительной ценности

Нет.

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

Оценка непосредственных и отдаленных результатов проводится в соответствии с рекомендациями Комитета экспертов ВОЗ (1979). Полное клиническое и инструментальное обследование планируется проводить после

завершения индуктивной полихимиотерапии непосредственное перед консолидирующим облучением (в 1-й группе риска – после 2 циклов, во 2-й – после 4 и в 3-й группе – после 6 циклов лекарственного лечения).

21.1. Оценка показателей продолжительности эффектов, времени до прогрессирования и общей выживаемости

Продолжительность жизни определяется как срок от начала специфической терапии до даты последнего обследования (или смерти).

Длительность безрецидивного течения процесса соответствует периоду времени от наступления полной ремиссии до даты первого рецидива.

Безсобытийная выживаемость – период времени от наступления полной ремиссии до появления первого события (рецидива, второй опухоли, даты последнего обследования или смерти).

Общая выживаемость – время от начала лечения до смерти больного от любых причин.

21.3. Анализ безопасности

На протяжении исследования будет проводиться оценка лабораторных показателей токсичности и побочных эффектов у каждого пациента. Все токсические реакции будут описываться в соответствии с общими критериями токсичности.

21.3.1. Перечень параметров безопасности и переносимости, сроки оценки

Безопасность пациентов будет постоянно оцениваться на протяжении всего исследования по следующим параметрам:

- лабораторные параметры (клинический, биохимический анализ крови, общий анализ мочи);
- жизненно важные показатели;
- ЭКГ;
- нежелательные явления.

21.3.2. Методы оценки, регистрации и анализа параметров безопасности

Оценка лабораторных показателей

Лабораторные показатели (определяются на скрининге, День1, затем – перед каждым циклом ПХТ, каждые 10 дней на протяжении ЛТ):

- клинический анализ крови - гемоглобин; гематокрит; количество эритроцитов; количество тромбоцитов; количество лейкоцитов и

- лейкоцитарная формула (нейтрофилы, эозинофилы, базофилы, лимфоциты, моноциты);
- биохимический анализ крови - общий белок, альбумин, глюкоза, креатинин, мочеви́на, общий билирубин (при повышении – определение фракций обязательно), калий, кальций, натрий, АЛТ, АСТ, ЛДГ, СРБ;
 - общий анализ мочи - цветность; прозрачность; удельная плотность; рН; кровь, лейкоциты, белок, глюкоза, кетоны, билирубин. Тесты проводятся с помощью тест-полоски. Микроскопическое исследование проводят в случае появления на тест-полоске ++ и более.

Оценка ЭКГ

Оценка данных ЭКГ будет проводиться перед каждым циклом ПХТ и ЛТ.

VIII. Статистика

22. Описание статистических методов

22.1 Статистическая методология

В конце клинических испытаний на основании полученных материалов составляется отчет, включающий статистическую обработку всех полученных данных, выводы и регистрационные карты пациентов. Статистический анализ будет проводиться с использованием стандартных пакетов программ статистической обработки данных. Будут продемонстрированы демографические данные, а для описания исследуемой выборки будет применяться итоговая статистика (интервалы, средние значения медианы, минимумы и максимумы).

Данные безопасности будут сведены в таблицы для всех пациентов. Эти данные будут включать информацию о побочных или токсических эффектах. Частота побочных эффектов будет определяться в расчете на число больных и число введений вакцины. Будут учитываться максимальные степени одного нежелательного явления. Частоты будут представлены с 95% доверительными интервалами.

Данные об эффективности будут сведены в таблице. Все непрерывные числовые данные будут анализироваться методами описательной статистики, включая медиану, среднее арифметическое, среднее квадратичное отклонение и доверительные интервалы, а также с использованием непараметрических критериев. Будет произведен анализ частот КЭ и иммунологических эффектов, оценка динамики иммунологических показателей.

22.2. Применяемый уровень значимости

Статистическая гипотеза будет проверяться при 5%-ном уровне значимости с указанием соответствующих 95% доверительных интервалов.

23. Планируемое число больных для участия в апробации и его обоснование

Для апробации метода планируется оказать медицинскую помощь 30 больным лимфомой Ходжкина. В 2016 г. в клиническую апробацию метода планируется включить 6 пациентов, в 2017 г. – 12 пациентов, в 2018 г. -12 пациентов. Расчет количества пациентов основан на среднегодовом показателе стационарного лечения пациентов с указанной патологией в ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова».

IX. Объем финансовых затрат

24. Описание применяемого метода расчета финансовых затрат

При расчете финансовых затрат использовались следующие предположения:

- Среднее количество циклов терапии у 1 больного, с учетом предполагаемой эффективности терапии, 4 (ориентировочно 6 мес. лечения).
- Среднее количество оценок эффективности терапии у каждого больного – 4.
- Среднее количество оценок лабораторных показателей – 4.
- Частота предоставления услуг определяется графиком процедур клинической апробации.
- Экономические затраты на проведения апробации рассчитаны на основании прейскуранта ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России.
- Стоимость лекарственных средств указана на основании закупочных цен аптеки ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России.

25. Предварительный расчет объема финансовых затрат

25.1 На оказание медицинской помощи в рамках клинической апробации 1 пациенту

Наименование затрат	Сумма (тыс.руб.)
1. Затраты на оплату труда с начислениями на выплаты по оплате труда работников, непосредственно связанных с оказанием медицинской помощи по протоколу клинической апробации	97,704
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	161,184
3. Иные затраты, непосредственно связанные с реализацией протокола клинической апробации	0,000
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)	114,591
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	50,806
ИТОГО:	373,479

25.2 Предварительный расчет объема финансовых затрат на оказание медицинской помощи в рамках клинической апробации в 2016-2018 гг:

Год	Количество пациентов	Сумма (тыс.руб)
2016	6	2240,874
2017	12	4481,748
2018	12	4481,748
Итого	30	11204,370

Директор ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова»
Минздрава России

А.М. Беляев
(ПОДПИСЬ)

А.М. Беляев

« 13 » 01 2016 г



ИНДИВИДУАЛЬНАЯ РЕГИСТРАЦИОННАЯ КАРТА

участвующего в клинической апробации метода комплексного лечения лимфомы Ходжкина у детей и подростков

Лечебное учреждение: ФГБУ «НИИ онкологии им Н.Н. Петрова» Минздрава России.

Перечень данных, регистрируемых в индивидуальной регистрационной карте:

1	Номер истории болезни пациента	
2	Номер амбулаторной карты	
3	Возраст	
4	Пол	
5	Ф.И.О. пациента	
6	Вес и рост пациента	
7	Площадь поверхности тела	
8	Наличие общих симптомов: - лихорадка свыше 38 ⁰ С в течение 3-х дней; - профузные поты; - потеря веса более чем на 10% за 6 мес	
9	Пальпация периферических лимфатических узлов: - шейно-надключичные; - подключичные; - подмышечные; - пахово-подвздошные; - прочие.	
10	Размеры наибольшего конгломерата лимфатических узлов	
11	Рентгенограмма грудной клетки: - поражение медиастинальных лимфатических узлов; - поражение бронхопульмональных лимфатических узлов; - поражение легких по контакту; - очаговое поражение легких; - плеврит.	
12	Рентгенограмма носоглотки: - индекс Фуджиоки; - утолщение мягких тканей.	
13	КТ грудной клетки: - поражение медиастинальных лимфатических узлов; - поражение	

	<p>бронхопульмональных лимфатических узлов;</p> <ul style="list-style-type: none"> - поражение легких по контакту; - очаговое поражение легких; - плеврит; - поражение забрюшинных лимфатических узлов; - поражение печени; - поражение селезенки; - прочие поражения. 	
14	МТИ	
15	Число пораженных зон	
16	<p>УЗИ лимфатических узлов:</p> <ul style="list-style-type: none"> - шейно-надключичные; - подключичные; - подмышечные; - нахovo-подвздошные; - забрюшинные. 	
17	<p>УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства:</p> <ul style="list-style-type: none"> - забрюшинные лимфатические узлы; - печень; - селезенка. 	
18	<p>ПЭТ/КТ:</p> <ul style="list-style-type: none"> - носоглотка; лимфатических узлов: - шейно-надключичные; - подключичные; - подмышечные; - нахovo-подвздошные; - забрюшинные; - печень; - селезенка; - прочие поражения. 	
19	Объем опухолевого поражения по ПЭТ/КТ	
20	<p>Биологическая активность процесса:</p> <ul style="list-style-type: none"> - СОЭ ≥ 30 мм/ч; - фибриноген ≥ 4 г/л; - альбумин $\leq 35\%$; - уровень лейкоцитов $\geq 12 \times 10^9$/л; - СРБ 4 и более; - ЛДГ ≥ 300 Ед/л для детей младше 11 лет и ≥ 200 Ед/л для детей старше 12 лет 	
21	Цитологическое заключение	
22	Гистологическое заключение	
23	Стадия заболевания	
24	Е-поражение	

	<ul style="list-style-type: none"> - кости; - костный мозг; - легкие; - печень; - другое 	
25	Число циклов ПХТ	
26	Эффективность ПХТ	
27	ПЭТ/КТ после ПХТ: <ul style="list-style-type: none"> - носоглотка; лимфатических узлов: - шейно-надключичные; - подключичные; - подмышечные; - пахово-подвздошные; - брюшинные; - печень; - селезенка; - прочис. 	

Полихимиотерапия

№ цикла	Препарат	Доза расчетная	Доза фактическая	Путь введения и кратность	Начало введения (дата и время)	Окончание введения (дата и время)	Изменения в режиме лечения
1 VBVP	Винбластин Вепезид Блеомицин Преднизолон						Задержка лечения Снижение дозы Причина:
2 ABVD	Винбластин Блеомицин Доксорубин Дакарбазин						Задержка лечения Снижение дозы Причина:
3 VBVP	Винбластин Вепезид Блеомицин Преднизолон						Задержка лечения Снижение дозы Причина:
4 ABVD	Винбластин Блеомицин Доксорубин Дакарбазин						Задержка лечения Снижение дозы Причина:
5 VBVP	Винбластин Вепезид Блеомицин Преднизолон						Задержка лечения Снижение дозы Причина:
6 ABVD	Винбластин Блеомицин Доксорубин Дакарбазин						Задержка лечения Снижение дозы Причина:

Лучевая терапия

Проце- дура	Начало	Окончание	Поля	Дозы
1				
2				
3				
4				

Осмотр врача онколога

(наблюдение за пациентами в течение 5 лет с клиническими осмотрами, проводимыми с периодичностью один раз в 2 мес в первые 2 года наблюдения, один раз в 6 месяцев в последующие 3 года и один раз в год в дальнейшем)

Дата осмотра								
Жалобы								
Объективный статус								
Локальный статус								
Данные УЗИ:								
Данные Ро-мм:								
Данные КТ:								
Данные ПЭТ/КТ:								