

**Заявление
о рассмотрении протокола клинической апробации**

1.	Наименование федеральной медицинской организации, научной или образовательной организации, осуществляющей деятельность в сфере охраны здоровья, являющейся разработчиком протокола клинической апробации	Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации
2.	Адрес места нахождения организации	117997, г. Москва, ул. Саморы Машела, д. 1
3.	Контактные телефоны и адреса электронной почты	телефон (495) 937-50-24, факс (495) 664-70-90 info@fnkc.ru
4.	Название предлагаемого для клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации	Метод лечения детей и подростков с первичным В-линейным острым лимфобластным лейкозом с применением комбинированной химио- и иммунотерапии
5.	Число пациентов, необходимое для проведения клинической апробации	Всего 180 пациентов, в том числе: в 2019 г. – 20 пациентов, в 2020 г. – 80 пациентов, в 2021 г. – 80 пациентов

Приложение:

1. Протокол клинической апробации на 22 л.
2. Индивидуальная регистрационная карта наблюдения пациента в рамках клинической апробации на 6 л.
3. Согласие на опубликование протокола клинической апробации на официальном сайте Министерства в сети «Интернет» на 1 л.

Руководитель организации

И.о. генерального директора Новичкова Г.А.

(должность, ф.и.о., подпись)



28" февраля 2019 г.

Согласие

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

Авторы протокола клинической апробации метода «Метод лечения детей и подростков с первичным В-линейным острым лимфобластным лейкозом с применением комбинированной химио- и иммунотерапии», представленного ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, согласны на опубликование данного протокола на официальном сайте Министерства здравоохранения Российской Федерации в сети «Интернет».

И.о. генерального директора



Г.А. Новичкова

**Протокол клинической апробации
метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации
«Метод лечения детей и подростков с первичным В-линейным острым
лимфобластным лейкозом с применением комбинированной химио- и
иммунотерапии»**

Идентификационный № _____

Дата «28» февраля 2019 г.

I. Паспортная часть

1. Название предлагаемого к проведению клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (далее – метод). Метод лечения детей и подростков с первичным В-линейным острым лимфобластным лейкозом с применением комбинированной химио- и иммунотерапии.

2. Наименование и адрес федеральной медицинской организации, разработавшей протокол клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (далее – протокол клинической апробации). ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России. Адрес: 117997, г. Москва, ул. Саморы Машела, д. 1.

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

1. Александр Исаакович Карачунский, заместитель генерального директора – директор Института онкологии, радиологии и ядерной медицины.

2. Юлия Васильевна Румянцева, заведующая отделом исследования лимфопролиферативных заболеваний.

II. Обоснование клинической апробации метода

4. Аннотация метода. Стандарты терапии острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) (МКБ-10 – С91.0) у детей и подростков в настоящее время предусматривают длительное использование полихимиотерапии (ПХТ) – различных комбинаций цитостатических препаратов с известной антилейкемической активностью в отношении лимфобластов в целях максимальной эрадикации опухолевого клона.

Однако, несмотря на то, что современные программы химиотерапии позволяют добиваться излечения 80% детей с ОЛЛ, невозможность достижения длительной ремиссии у части пациентов и существенная токсичность терапии по-прежнему представляют большую проблему на пути к полному излечению детей с ОЛЛ. Кроме того, используемые

терапевтические программы создавались во многом эмпирически, и необходимость и достаточность составляющих их терапевтических элементов не доказана, а оптимальный режим ПХТ по-прежнему неизвестен.

В последнее время пристальное внимание оказывается иммунотерапевтическим подходам в лечении ОЛЛ. В связи с тем, что лейкоэмбриональный клон экспрессирует антигены, которые не встречаются на нормальных клетках, широкое применение в терапии онкогематологических пациентов получили моноклональные антитела (МКА) и конъюгированные МКА, в которых антитело связано с различными цитостатиками, радионуклеотидами или токсинами, что позволяет достичь уничтожения опухолевой клетки с минимальным повреждением здоровых тканей. И еще более сложными соединениями являются биспецифичные антитела (BiTE), которые напрямую мобилизуют эффекторные Т-клетки для противоопухолевого эффекта.

Развитие инновационных иммунотерапевтических подходов изменяет практику лечения ОЛЛ у детей. Самым частым вариантом ОЛЛ у детей является опухоль из В-предшественников (ВП-ОЛЛ). Арест дифференцировки может произойти на любом этапе развития В-клетки; однако и на ранних, и на более продвинутых стадиях созревания они экспрессируют CD19, таким образом становясь мишенью для таргетной иммунотерапии. CD19-направленная терапия, основанная на использовании BiTE, показывает обнадеживающие результаты у пациентов с высоко рефрактерным заболеванием и обладает куративным потенциалом в отношении достижения MRD-негативного статуса, сохраняющегося после стандартной химиотерапии. Имеющиеся данные международных клинических исследований говорят о перспективах раннего использования BiTE у пациентов в первой линии терапии для предотвращения развития рецидивов и улучшения долговременной выживаемости.

Предлагаемый нами метод клинической апробации лечения ОЛЛ основан на комбинированном использовании химио- и иммунотерапии у детей и подростков с впервые выявленным ВП-ОЛЛ в отличие от стандартного метода, включающего только химиотерапию. Целью клинической апробации метода комбинированного применения химио- и иммунотерапии является подтверждение его эффективности и снижение химиотерапевтической нагрузки. Ожидается, что интеграция иммунотерапии в комбинированные режимы может спасти группу детей, которые не поддается лечению современными методами. Кроме того, такая терапия как менее токсичная у пациентов низкого риска, которые имеют почти 100% шанс на выздоровление, может улучшить качество жизни при сохранении эффективности. Кроме того, данный подход за счет уменьшения длительности стационарного лечения и частоты развития побочных эффектов, позволит получить экономию средств, затраченных на лечение и снизить финансовую нагрузку на бюджет здравоохранения.

5. Актуальность метода для здравоохранения, включая организационные, клинические и экономические аспекты. ОЛЛ занимает ведущее место в структуре онкогематологической патологии в детском и подростковом возрасте. По данным официальной статистики, на его долю приходится до 20% от всех злокачественных заболеваний и до 75% от всех лейкозий. Заболеваемость составляет около 4 на 100 000 детского населения. В России ежегодно регистрируется примерно 1200 новых случаев заболеваемости ОЛЛ, из них около 1000 составляет ВП-ОЛЛ. Пик заболеваемости ОЛЛ у детей приходится на дошкольный возраст (2–5 лет при медиане 4,7 года).

Успешное лечение первичного ОЛЛ у детей и подростков является актуальной научно-практической задачей для современного здравоохранения. Современные стандарты лечения, основанные на использовании ПХТ (метод сравнения), позволяют достичь полных продолжительных ремиссий приблизительно у 80% пациентов. Однако проведение ПХТ сопряжено с высокой частотой развития токсических осложнений, риском смерти пациента, связанной с лечением (до 7%), и риском развития рецидива и рефрактерности к проводимой терапии (до 15%). Терапевтические программы, используемые в настоящее время для лечения ОЛЛ, предусматривают нахождение пациента в стационаре на весь срок интенсивной части терапии (около 6–7 месяцев).

Применение метода апробации позволит увеличить число пациентов, достигающих ремиссии на фоне проводимой терапии, снизить число побочных эффектов и уменьшить длительность пребывания в стационаре, что в конечном итоге позволит сократить затраты на химиотерапию и сопроводительное лечение и существенно увеличить эффективность затрат в расчете на одного вылеченного пациента.

6. Новизна метода и (или) отличие его от известных аналогичных методов. Использование ViTE в качестве иммунотерапии у пациентов с ОЛЛ началось с изучения их в комбинированных режимах при рефрактерных/рецидивных (р/р) формах Rh-негативных ОЛЛ, где они показали свою эффективность [пункт 8, источники 1, 5–7]. Основываясь на результатах первых исследований и учитывая успешность использования ViTE у пациентов с р/р формами ОЛЛ, впоследствии началось его исследование в качестве агента, способного индуцировать MRD-негативные ремиссии в случае сохранения MRD после курсов стандартной химиотерапии [пункт 8, источники 3, 4, 6–8]. На сегодняшний день иммунотерапия с помощью ViTE показала свою эффективность и безопасность в целом ряде международных клинических исследований. Использование комбинированных режимов химио- и иммунотерапии с помощью ViTE одобрено FDA для лечения взрослых и детей с ВП-ОЛЛ [пункт 8, источники 1, 3, 4].

Предлагаемый метод основан на комбинированном использовании химио- и иммунотерапии для лечения детей и подростков с ОЛЛ. Иммунотерапия используется вместо стандартной ПХТ на этапе консолидации для достижения ремиссии с низким уровнем минимальной остаточной болезни (minimal residual disease, MRD) с помощью принципиально новых агентов – BiTE. BiTE являются таргетными препаратами, терапия которыми потенцирует нестимулированные Т-клетки и индуцирует прямую цитотоксичность против CD19⁺-лимфоцитов.

Методом сравнения является традиционная терапия ОЛЛ (длительная ПХТ), которая, с одной стороны, недостаточно эффективна у некоторых подгрупп пациентов, а с другой – ассоциирована с рядом побочных эффектов.

На сегодняшний день иммунотерапия с помощью BiTE показала свою эффективность и безопасность в целом ряде международных клинических исследований. Использование комбинированных режимов химио- и иммунотерапии с помощью BiTE одобрено FDA (Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США; Food and Drug Administration) для лечения взрослых и детей с ВП-ОЛЛ.

Радикальные отличия метода:

1) иммунотерапия имеет высокий уровень ответов, включая достижение MRD-негативной ремиссии (персистирование MRD на фоне стандартной химиотерапии является неблагоприятным фактором риска рецидива, требующим проведения интенсивной терапии и трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК));

2) низкий уровень побочных эффектов.

Методы сравнения:

Стандартная длительная многокомпонентная химиотерапия.

7. Краткое описание и частота известных и потенциальных рисков применения метода для пациентов, если таковые имеются, и прогнозируемых осложнений. Риск недостижения MRD-негативной ремиссии в декретированные сроки (после курса иммунотерапии) не должен превышать риск при лечении по стандартному протоколу (5% после курса консолидации).

Осложнения, связанные с токсичностью BiTE, обычно обратимы. В тяжелых ситуациях может потребоваться отмена препарата.

Частота развития токсических осложнений на фоне иммунотерапии не должна превышать таковую при проведении стандартной ПХТ (70%). Частота токсических смертей не должна превышать таковую при лечении с помощью стандартной ПХТ (до 7%).

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. Demichelis-Gómez R., Pérez-Sámano D., Bourlon C. Bispecific Antibodies in Hematologic Malignancies: When, to Whom, and How Should Be Best Used? *Curr Oncol Rep* 2019;21(2):17. doi: 10.1007/s11912-019-0759-5.

Импакт-фактор: 3.122

2. Gore L., Locatelli F., Zugmaier G. et al. Survival after blinatumomab treatment in pediatric patients with relapsed/refractory B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Blood Cancer J* 2018;8(9):80. doi: 10.1038/s41408-018-0117-0.

Импакт-фактор: 8.125

3. Algeri M., Del Bufalo F., Galaverna F., Locatelli F. Current and future role of bispecific T-cell engagers in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Expert Rev Hematol* 2018;11(12):945–56. doi: 10.1080/17474086.2018.1540928.

Импакт-фактор: 1.937

4. Hilal T., Prasad V. Eliminating MRD – FDA approval of blinatumomab for B-ALL in complete remission. *Nat Rev Clin Oncol* 2018;15(12):727–28. doi: 10.1038/s41571-018-0087-y.

Импакт-фактор: 24.653

5. Kantarjian H., Stein A., Gökbuget N. et al. Blinatumomab versus Chemotherapy for Advanced Acute Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med* 2017;376(9):836–47. doi: 10.1056/NEJMoa1609783.

Импакт-фактор: 79.258

6. Rank C.U., Stock W. Should immunologic strategies be incorporated into frontline ALL therapy? *Best Pract Res Clin Haematol* 2018;31(4):367–72. doi: 10.1016/j.beha.2018.09.015.

Импакт-фактор: 2.263

7. Ribera J.M. Efficacy and safety of bispecific T-cell engager blinatumomab and the potential to improve leukemia-free survival in B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Expert Rev Hematol* 2017;10(12):1057–67. doi: 10.1080/17474086.2017.1396890.

Импакт-фактор: 1.937

8. Gökbuget N., Dombret H., Bonifacio M. et al. Blinatumomab for minimal residual disease in adults with B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2018;131(14):1522–31. doi: 10.1182/blood-2017-08-798322.

Импакт фактор: 15.132

9. Jen EY., Xu Q., Schetter A. et al. FDA Approval: Blinatumomab for Patients with B-cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia in Morphologic Remission with Minimal Residual Disease. *Clin Cancer Res* 2019;25(2):473–7. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-18-2337.

Импакт-фактор: 10.199

10. Papayannidis C., Martinelli G. Blinatumomab in Ph⁺ B-ALL: present and perspectives. *Oncotarget* 2017;8(55):93309–10. doi: 10.18632/oncotarget.22071.

Импакт-фактор: 5.168

9. Иные сведения, связанные с разработкой метода. Нет. Все сведения представлены выше.

III. Цели и задачи клинической апробации

10. Детальное описание целей и задач клинической апробации. *Цель* – применение на практике разработанного и ранее не применявшегося метода комбинированной химио- и иммунотерапии для подтверждения его эффективности при лечении пациентов с первичным В-линейным ОЛЛ.

Задачи:

1) определить эффективность комбинации химио- и иммунотерапии по сравнению со стандартной ПХТ у детей и подростков с впервые выявленным ВП-ОЛЛ;

2) определить безопасность и токсичность комбинации химио- и иммунотерапии по сравнению со стандартной ПХТ у детей и подростков с впервые выявленным ВП-ОЛЛ;

3) определить клинико-экономическую эффективность комбинации химио- и иммунотерапии по сравнению со стандартной ПХТ у детей и подростков с впервые выявленным ВП-ОЛЛ

IV. Дизайн клинической апробации

11. Научная обоснованность и достоверность полученных на стадии разработки протокола данных, включая доказательства его безопасности. Использование ViTE в качестве иммунотерапии у пациентов с ОЛЛ началось с исследований их в комбинированных режимах при рефрактерных/рецидивных (р/р) формах Ph-негативных ОЛЛ, где они

показали свою эффективность [пункт 8, источники 1, 5–7]. В настоящем протоколе планируется применять биспецифичное анти-CD19/CD3-антитело, потенцирующее собственные Т-клетки пациента и индуцирующее прямую цитотоксичность против CD19⁺-лимфобластов, которое показало свою эффективность в целом ряде клинических исследований.

Так, в исследовании TOWER (мультицентровое, рандомизированное, фазы III по сравнению эффективности ViTE и стандартной химиотерапии у 405 взрослых сильно предлеченных пациентов с ВП-ОЛЛ) частота достижения полных ремиссий (CR) была выше при использовании ViTE и составила 34% (против 12% в группе химиотерапии), с медианой общей выживаемости (OS) 7,7 месяца. 76% ответивших в группе иммунотерапии достигли MRD-негативного статуса. Безрецидивная выживаемость (RFS) также была выше в этой группе пациентов (31% против 12%) [пункт 8, источники 1, 3, 5, 7].

В исследовании I–II фазы у детей с р/р ВП-ОЛЛ применение ViTE показало хорошую антилейкемическую активность – 27 (39%) из 70 пациентов достигли CR после 1-го курса терапии, причем 52% из них – MRD-негативной [пункт 8, источники 1–3, 7].

В мультицентровом исследовании фазы II (ALCANTARA) 45 взрослых пациентов с р/р формами Ph⁺-ОЛЛ получали ViTE после неудачи использования ингибиторов тирозинкиназ (TKI). Частота достижения CR составила 36% после 2 циклов терапии, причем 88% ответивших достигли MRD-негативного статуса. Медианы RFS и OS составили 6,7 и 7,1 месяца соответственно [пункт 8, источник 7].

Основываясь на результатах первых исследований и учитывая успешность использования ViTE у пациентов с р/р формами ОЛЛ, впоследствии началось его исследование в качестве агента, способного индуцировать MRD-негативные ремиссии в случае сохранения MRD после курсов стандартной химиотерапии. Несмотря на интенсивную индукционную/консолидирующую химиотерапию с уровнем CR 80–90%, приблизительно 30–50% взрослых и 10–20% детей с ОЛЛ имеют MRD-положительный статус. Сохранение MRD на этом этапе означает резистентность к стандартной химиотерапии и является наиболее важным фактором риска рецидива [пункт 8, источники 3, 4, 6, 8].

В большом мультицентровом исследовании (BLAST) изучалось раннее использование иммунотерапии с помощью ViTE у взрослых пациентов, находившихся в MRD-положительной морфологической ремиссии после стандартной химиотерапии в целях достижения MRD-негативного статуса. Из 116 пациентов, включенных в исследование, 78% достигли MRD-негативной ремиссии после первого курса терапии. Хотя пропорция пациентов, не получивших впоследствии ТГСК, была относительно маленькой ($n=36$), однако долговременная ремиссия, документированная у этих лиц с полным MRD-ответом, подтверждает данные других

исследователей о возможности долговременной выживаемости без ТГСК после иммунотерапии ВиТЕ [пункт 8, источники 3, 9].

Проведенные исследования показали, что токсичность ВиТЕ является управляемой [пункт 8, источники 1–10]. Наиболее частыми осложнениями были фебрильная нейтропения, повышение печеночных ферментов и электролитные нарушения, неврологические реакции. Тяжелые осложнения наблюдались у 5–20% пациентов и включали энцефалопатию, тремор, афазию, судороги, нарушения координации и сознания, а также в редких случаях синдром высвобождения цитокинов (CRS). CRS связан с высвобождением интерлейкинов, интерферона, TNF- α из Т-клеток-эффекторов. Пик выброса этих цитокинов приходится на 1-й день терапии, приводя к гриппоподобному синдрому, гипотензии, ознобу, повышению проницаемости капилляров. CRS иногда может проявляться тошнотой, рвотой, сыпью или только лабораторными показателями – повышением уровня С-реактивного белка, АЛТ/АСТ, ферритина. Эти события происходят в первые дни введения препарата, а затем быстро развивается периферическая В-лимфоцитопения, и последующее связывание ВиТЕ с одним CD3 уже не приводит к выбросу цитокинов. Обычно при наличии неврологических осложнений или CRS пациентам назначается дексаметазон в течение 3 дней с быстрой отменой. Кроме того, дексаметазон назначают в качестве премедикации перед первым введением препарата или перед повышением дозы. В связи с тем, что дифференцировать CRS с септическим состоянием бывает трудно, эти пациенты должны быть тщательно обследованы на предмет инфекционных осложнений и до их полного исключения получать терапию антибиотиками широкого спектра действия.

Безопасность использования иммунотерапии (ВиТЕ) в комбинированных режимах одновременно с ПХТ и ТКІ (иматиниб, дазатиниб) была также показана в целом ряде исследований [пункт 8, источники 1, 3, 10].

На сегодняшний день иммунотерапия с помощью ВиТЕ показала свою эффективность и безопасность в целом ряде международных клинических исследований. Использование комбинированных режимов химио- и иммунотерапии с помощью ВиТЕ одобрено FDA для лечения взрослых и детей с ВП-ОЛЛ [пункт 8, источники 1, 3, 4].

12. Описание дизайна клинической апробации должно включать в себя:

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

Основные исследуемые параметры:

- 1) оценка MRD перед и непосредственно после курса иммунотерапии;
- 2) оценка непосредственной токсичности;
- 3) оценка частоты развития и тяжести инфекционных осложнений.

Дополнительные исследуемые параметры:

- оценка показателей выживаемости (бессобытийная выживаемость (event-free survival, EFS,); кумулятивный риск развития рецидивов (CIR); OS – 3- и 5-летние).

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

В рамках протокола клинической апробации планируется проведение следующих лечебно-диагностических мероприятий:

- инициальная диагностика в соответствии со стандартами диагностики ОЛЛ;
- курс индукционной химиотерапии;
- курс иммунотерапии;
- оценка ответа на терапию и MRD проводятся по окончании индукции и после курса иммунотерапии.

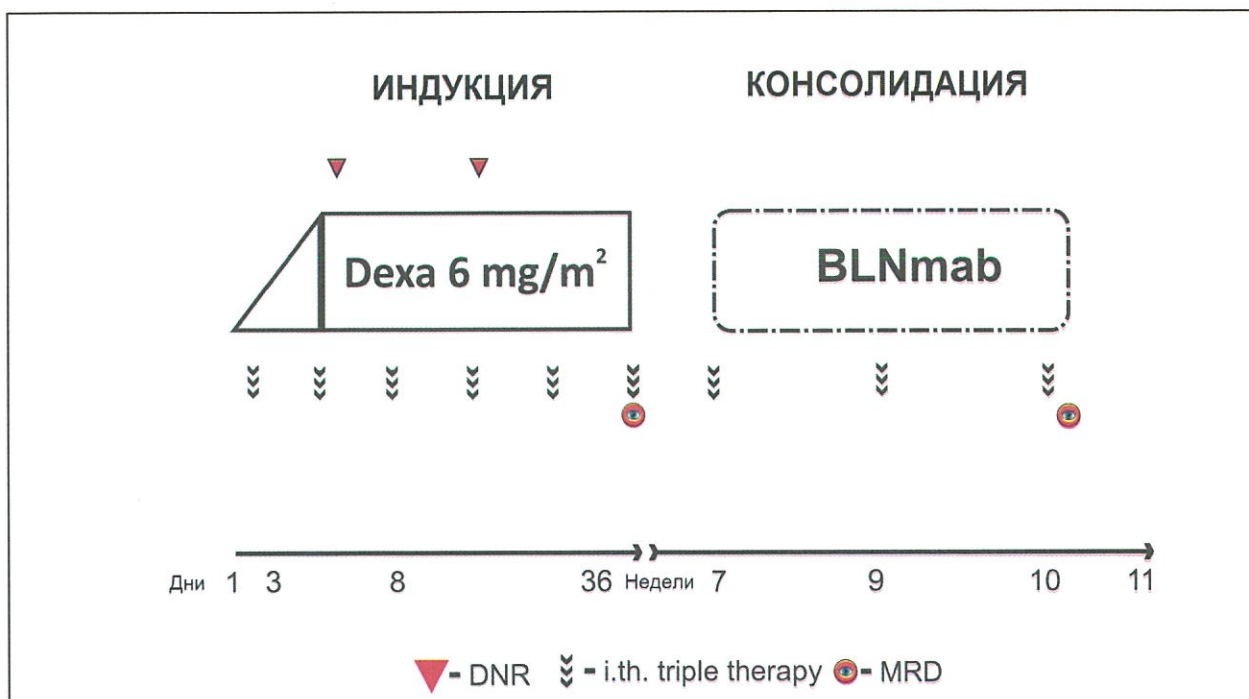
Длительность терапии 1 пациента в рамках протокола клинической апробации составляет 10 недель (при отсутствии осложнений). Оценка ответа на терапию в рамках протокола проводится по окончании курса индукционной ПХТ (5-я неделя) и по окончании курса иммунотерапии (10-я неделя).

Далее пациенты получают поддерживающую терапию по месту жительства в соответствии со стандартами оказания медицинской помощи пациентам с ОЛЛ (не входит в протокол клинической апробации). Продолжительность наблюдения пациентов, получивших лечение в рамках клинической апробации, не ограничено и составляет не менее 5 лет от момента диагностики ОЛЛ (также проводится в соответствии с существующими стандартами оказания медицинской помощи и не входит в протокол клинической апробации).

Длительность проведения протокола апробации – 3 года (включение пациентов, проведение терапии). Оценка основных показателей эффективности проводится сразу после завершения терапии последнего включенного пациента на основании частоты достижения MRD-негативных ремиссий и развития токсических и инфекционных осложнений.

Оценка дополнительных показателей эффективности (EFS, OS, CIR) проводится через 3 и 5 лет от момента начала исследования (будет оцениваться вне рамок данного протокола клинической апробации).

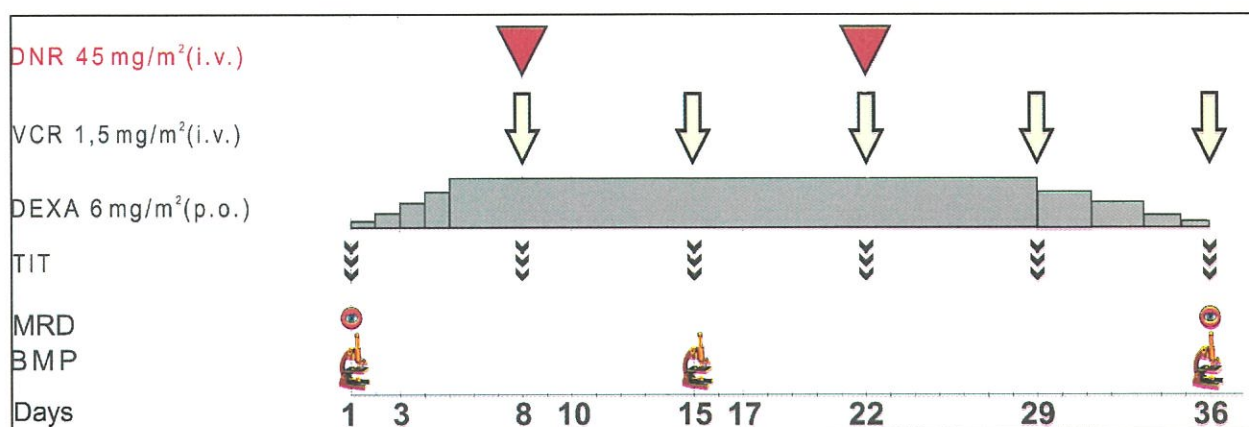
Графическая схема терапии в рамках протокола клинической апробации представлена на рисунке:



12.3 Описание метода, инструкции к его проведению.

После установления диагноза все пациенты с ВП-ОЛЛ, соответствующие критериям включения, получают терапию индукции в соответствии со стандартами оказания медицинской помощи пациентам с ОЛЛ.

В протоколе клинической апробации у всех препаратов указаны международные непатентованные наименования.



Предварительная фаза – дни с 1-го по 7-й

Дексаметазон: дексаметазон – 6 мг/м²/сут per os в 2 приема (введения) в день с интервалом в 12 часов. Полная суточная доза достигается постепенно в зависимости от инициальной массы опухоли.

Основная фаза: дни с 8-го по 36-й

8-й день терапии: на 8-й день терапии необходимо сделать общий анализ крови с обязательным подсчетом количества бластных клеток в 1 мм³ периферической крови до 1-го введения винкристина и даунорубицин.

Дексаметазон: дексаметазон в дозе 6 мг/м²/сут принимается *per os* ежедневно в 2 приема с интервалом 12 часов с 8-го по 28-й дни. С 29-го дня терапии начинается снижение дозы дексаметазона: 29–31-й дни – 3 мг/м², 32–34-й дни – 1,5 мг/м², 35–36-й дни – 0,75 мг/м²; далее дексаметазон отменяется полностью.

Винкристин: винкристин в дозе 1,5 мг/м² (максимальная доза 2 мг) вводится внутривенно струйно в 8, 15, 22, 29 и 36-й дни.

Даунорубицин: даунорубицин в дозе 45 мг/м² вводится внутривенно капельно за 6 часов на 8-й и 22-й дни терапии. Пациенты группы стандартного риска (младше 15 лет при инициальном лейкоцитозе менее 30×10⁹/л, пальпаторных размерах селезенки менее 4 см ниже края реберной дуги, отсутствии t(4;11) и t(9;22)) получают DNR на 22-й день терапии только в случае наличия на 15-й день в костном мозге ≥10% бластных клеток.

Метотрексат/цитарабин/преднизолон **интратекально:** интратекальные введения 3 препаратами проводятся в 0/1, 8, 15, 22, 29 и 36-й дни лечения.

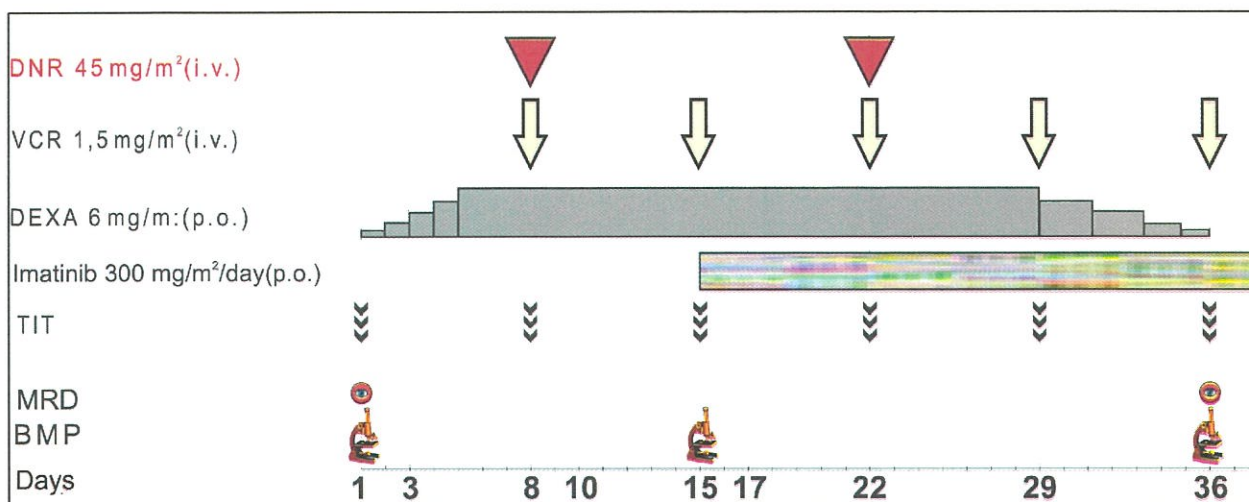
Дозирование препаратов для интратекальной терапии проводится соответственно возрасту:

Возраст	MTX (мг)	ARA-C (мг)	PRED (мг)
Менее 1 года	6	20	4
От 1 года до 2 лет	8	30	6
От 2 до 3 лет	10	40	8
Старше 3 лет	12	50	10

Костномозговая пункция: пункции костного мозга производятся в 0/1, 15 и 36-й дни с забором материала для морфологического исследования.

Оценка MRD-статуса: оценка MRD проводится 2 методами (иммунофенотипирование и NGS) на 36-й день терапии.

Иматиниб: пациенты с наличием t(9;22) (BCR/ABL1, Ph⁺-ОЛЛ) дополнительно получают иматиниб в дозе 300 мг/м²/сут *per os*, начиная с 15-го дня терапии (входит в современные российские стандарты лечения Ph⁺-ОЛЛ).



Пациенты, не достигшие ремиссии на 36-й день терапии ($\geq 5\%$ бластных клеток в костном мозге морфологически или методами выявления MRD), исключаются из протокола.

Пациенты, достигшие морфологической ремиссии на 36-й день терапии, с уровнем MRD $< 5\%$ далее получают курс блинатумомаба (4 недели).

Блинатумомаб назначается круглосуточной непрерывной инфузией детям с весом до 45 кг – 5 мкг/м²/сут до 8-го дня, затем 15 мкг/м²/сут до 28-го дня. Детям с весом более 45 кг – 9 мкг/сут и 28 мкг/сут соответственно.

Дексаметазон назначается в дозе 6 мг/м² поверхности тела как премедикация перед блинатумомабом и далее при необходимости купирования реакций.

Костномозговая пункция: пункция костного мозга проводится по окончании курса блинатумомаба с забором материала для морфологического исследования.

Оценка MRD-статуса: оценка MRD проводится 2 методами (иммунофенотипирование и NGS) по окончании курса блинатумомаба.

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 1 пациента в протоколе клинической апробации – индукция (5 недель + перерыв (1 неделя) + курс блинатумомаба (4 недели) – суммарно 10 недель.

Период последующего наблюдения – 3 года (вне рамок протокола клинической апробации).

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

пациента фиксируются следующие данные: ФИО пациента, дата рождения, пол, дата диагноза, иммунофенотипические и молекулярно-генетические характеристики опухоли, инициальное количество лейкоцитов, инициальные размеры селезенки, рост, вес, дата начала терапии, ранний ответ на терапию (8, 15 и 36-й дни), результаты измерения MRD, даты начала и окончания курса иммунотерапии, события, осложнения и побочные эффекты.

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

13. Критерии включения пациентов.

- Возраст на момент постановки диагноза от 1 года до 18 лет.
- Диагноз ВП-ОЛЛ, доказанный путем морфологического, цитохимического и иммунофенотипического анализа опухолевых клеток костного мозга.
 - Наличие экспрессии CD19 на поверхности опухолевых клеток.
 - Наличие информированного согласия пациента или его/ее опекунов (родителей).

14. Критерии невключения пациентов.

- Любое несоответствие критериям включения.
- ОЛЛ – вторая злокачественная опухоль.
- Наличие тяжелого сопутствующего заболевания, которое существенно затрудняет проведение терапии по протоколу, включая наличие любых психических заболеваний;
 - Предшествующая длительная терапия цитостатическими препаратами.
 - Наличие инициального поражения центральной нервной системы (ЦНС) (статус ЦНС 2 или ЦНС 3).
 - Инициальное количество лейкоцитов в периферической крови $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$ (кроме пациентов с наличием значимых транслокаций).
 - Отсутствие ремиссии после индукционной терапии ($\geq 5\%$ бластных клеток в костном мозге по данным морфологического исследования или определения MRD).
 - Не получено согласие на передачу данных.
 - Период беременности и грудного вскармливания.
 - Задержанные, заключенные под стражу, отбывающие наказание в виде ограничения свободы, ареста, лишения свободы либо административного ареста.

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

– Неприемлемая токсичность терапии, регистрация тяжелых (жизнеугрожающих) побочных эффектов.

– Отклонения в терапии, не предусмотренные протоколом и не обусловленные побочными действиями лечения и/или осложнениями течения заболевания (отказ от существенных частей программы пациентами или их родителями).

VI. Медицинская помощь в рамках клинической апробации

16. Вид, форма и условия оказания медицинской помощи.

Вид медицинской помощи: в рамках клинической апробации.

Оказывается в условиях: стационарно (в условиях, обеспечивающих круглосуточное медицинское наблюдение и лечение).

Форма оказания помощи: плановая.

17. Перечень медицинских услуг (медицинских вмешательств).

Проведение диагностических и лечебных мероприятий в соответствии со стандартами оказания медицинской помощи пациентам с ОЛЛ.

Основные условия:

1. Костномозговая пункция должна выполняться из двух точек под общей анестезией. Общее полное первичное диагностическое обследование включает морфологическую и цитохимическую диагностику, цитогенетическое и молекулярно-генетическое исследование (кариотипирование, исследование методом флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH) и полтмеразной цепной реакции с обратной транскрипцией) и иммунофенотипирование. Контрольные исследования миелограммы выполняются на 15-й и 36-й дни индукции и по окончании курса иммунотерапии и включают морфологическое исследование.

2. Проспективное мониторирование MRD двумя независимыми методами – с помощью иммунофенотипирования и NGS (2 раза в течение протокола терапии).

3. Люмбальная пункция проводится под общей анестезией. Ликвор оценивается каждый раз при проведении люмбальной пункции.

4. При наличии неврологической симптоматики обязательно проведение магнитно-резонансной томографии головного/спинного мозга (при необходимости под общей анестезией). Осмотр глазного дна и консультация невролога.

5. Имплантация центрального венозного катетера под общей анестезией.

18. Лекарственные препараты для медицинского применения, дозировка, частота приема, способ введения, а также продолжительность приема, включая периоды последующего наблюдения; наименования специализированных продуктов лечебного питания, частота приема, объем используемого продукта лечебного

питания; перечень используемых биологических материалов; наименования медицинских изделий, в том числе имплантируемых в организм человека; и иное.

Лечение проводится в соответствии со стандартами оказания медицинской помощи пациентам с ОЛЛ.

В протоколе клинической апробации у всех препаратов указаны международные непатентованные наименования.

Дексаметазон – в дозе 6 мг/м²/сут принимается *per os* ежедневно в два приема с интервалом в 12 часов. Полная суточная доза достигается постепенно в зависимости от инициальной массы опухоли. С 29-го дня терапии начинается снижение дозы дексаметазона: 29–31-й дни – 3 мг/м², 32–34-й дни – 1,5 мг/м², 35–36-й дни – 0,75 мг/м²; далее дексаметазон отменяется полностью.

Дексаметазон назначается в дозе 6 мг/м² поверхности тела в качестве премедикации перед блинатумомабом и далее при необходимости купирования реакций.

Винкристин – в дозе 1,5 мг/м² (максимальная доза 2 мг) вводится внутривенно струйно на 8, 15, 22, 29 и 36-й дни.

Даунорубицин – в дозе 45 мг/м² вводится внутривенно капельно за 6 часов на 8 и 22-й дни терапии. Пациенты группы стандартного риска получают DNR на 22-й день терапии только в случае наличия на 15-й день в костном мозге $\geq 10\%$ бластных клеток.

Цитарабин – используется как часть эндолюмбальной терапии в дозах в зависимости от возраста.

Метотрексат – используется как часть эндолюмбальной терапии в дозах в зависимости от возраста.

Преднизолон – используется как часть эндолюмбальной терапии в дозах в зависимости от возраста.

Иматиниб – в дозе 300 мг/м²/сут *per os*, ежедневно, начиная с 15-го дня терапии у пациентов с наличием t(9;22) (BCR/ABL1, Ph⁺-ОЛЛ).

Блинатумомаб – назначается круглосуточной непрерывной инфузией детям с весом до 45 кг – 5 мкг/м²/сут до 8-го дня, затем 15 мкг/м²/сут до 28-го дня. Детям с весом более 45 кг – 9 мкг/сут и 28 мкг/сут соответственно.

Усредненный расчет на ребенка массой тела 30 кг, площадью поверхности тела 1 м²

Химиотерапия

Препарат	Частота предоставления	Количество (мл)
Дексаметазон	1	200
Винкристин	1	7,5
Даунорубицин	0,4	45
	0,6	90

Цитарабин	1	450
Метотрексат	1	108
Преднизолон	1	90
Иматиниб	0,025	16800

Иммунотерапия

Препарат	Частота предоставления	Количество (мг)
Блинатумомаб	1	350 мкг (10 флаконов)

Сопроводительная терапия

Препарат	Частота предоставлен ия	Средняя суточная доза	Средняя курсовая доза
<i>Антибактериальные средства</i>			
Цефепим	1	4500 мг	45000 мг
Амикацин	1	600 мг	6000 мг
Ванкомицин	0,5	1200 мг	12000 мг
Меропенем	0,4	3000 мг	30000 мг
Ко-тримоксазол [Сульфаметоксазол + Триметоприм]	1	960 мг	28800 мг
Пиперациллин + [Газобактам]	1	4500 мг	45000 мг
Линезолид	0,2	600 мг	6000 мг
Метронидазол	0,4	750 мг	7500 мг
<i>Противогрибковые средства</i>			
Флуконазол (только для пациентов с 3 лет)	1	300 мг	6000 мг
Амфотерицин В (липидный комплекс)	0,6	150 мг	2100 мг
Каспофунгин	0,3	50 мг	500 мг
<i>Противовирусные препараты</i>			
Ацикловир (только для пациентов с 3 лет)	0,3	750 мг	7500 мг
<i>Препараты крови</i>			
Эритроцитарная масса	1	250 мл	1500 мл
Тромбоцитарный концентрат, полученный методом афереза, вирусиактивированный	1	6 доз	36 доз
Свежезамороженная плазма	0,4	250 мл	750 мл

<i>Другое</i>			
Раствор NaCl 0,9%	1	1500 мл	75000 мл
Раствор декстрозы 5%	1	1500 мл	75000 мл
Патрия гидрокарбонат, 4%	1	360 мл	2520 мл

VII. Оценка эффективности

19. Перечень показателей эффективности.

MRD-негативная ремиссия считается достигнутой при следующих условиях:

- наличия CR*;
- MRD ниже порога чувствительности при оценке с помощью двух независимых методов;

Оценивается после завершения курса иммунотерапии (окончание терапии в рамках протокола клинической апробации)

**Полная ремиссия (CR)* считается достигнутой при следующих условиях:

- наличие <0,5% бластных клеток в костном мозге при нормальной или немного сниженной клеточности;
- отсутствие экстрамедуллярных очагов лейкемии;

20. Перечень критериев дополнительной ценности.

- Частота развития и тяжесть осложнений терапии.
- Бессобытийная и общая выживаемость.
- Кумулятивный риск развития рецидивов.

21. Методы и сроки оценки, регистрации, учета и анализа показателей эффективности. Оценка статуса ремиссии и MRD проводится перед (5 неделя) и после курса (10 неделя) блинатумомаба с помощью контроля миелограммы и определения MRD иммунофенотипическим методом и методом NGS.

VIII. Статистика

22. Описание статистических методов, которые предполагается использовать на промежуточных этапах анализа клинической апробации и при ее окончании. Уровень значимости применяемых статистических методов. При сравнении групп пациентов по категориальным признакам будет использоваться критерий χ^2 или критерий Фишера. Общая и бессобытийная выживаемость будут рассчитаны по методу Каплана–Майера, для сравнения кривых выживаемости будет использоваться непараметрический критерий log-rank. Кумулятивные риски будут

рассчитываться согласно методике J. Kalbfleisch, R. Prentice, для сравнения рисков будет использоваться метод Грея. Различия между сравниваемыми параметрами будут считаться статистически значимыми при $p < 0,05$.

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

В протокол планируется включить *180 пациентов*: в *2019 году* – 20 пациентов, в *2020 году* – 80 пациентов, в *2021 году* – 80 пациентов.

Целевая выборка в 180 пациентов должна быть достаточной для определения различий в 5–7% в эффективности по отношению к стандартному методу с ошибкой первого типа (альфа), равной 0,05 и статистической мощностью критерия 0,8.

VIII. Объем финансовых затрат

24. Описание применяемого метода расчета нормативов финансовых затрат. Расчет объема финансовых затрат на оказание медицинской помощи одному пациенту производился в соответствии с Методическими рекомендациями Министерства здравоохранения Российской Федерации по расчету финансовых затрат на оказание медицинской помощи по каждому протоколу клинической апробации методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации в расчете на одного пациента. Расчет дан в среднем на одного пациента.

25. Предварительный расчет объема финансовых затрат на оказание медицинской помощи в рамках клинической апробации 1 пациенту, который включает: перечень медицинских услуг (наименования и кратность применения); перечень используемых лекарственных препаратов для медицинского применения (наименования и кратность применения), зарегистрированных в Российской Федерации в установленном порядке; перечень используемых медицинских изделий, в том числе имплантируемых в организм человека, зарегистрированных в Российской Федерации в установленном порядке; перечень используемых биологических материалов (кровь, препараты крови, гемопоэтические клетки, донорские органы и ткани); виды лечебного питания, включая специализированные продукты лечебного питания; иное.

Лабораторно-диагностические, инструментальные исследования и манипуляции

№ п/п	Наименование медицинской услуги	Усредненная частота	Усредненная кратность
----------	---------------------------------	---------------------	-----------------------

		предоставления	применения
1.	Консультация врача-невролога первичная	1	1
2.	Консультация врача-невролога повторная	0,1	3
3.	Консультация врача-офтальмолога первичная	1	1
4.	Консультация врача-офтальмолога повторная	0,1	3
5.	Общий (клинический) анализ крови развернутый	1	50
6.	Анализ крови биохимический общетерапевтический	1	40
7.	Анализ мочи общий	1	10
8.	Коагулограмма (исследование гемостаза)	1	4
9.	Получение цитологического препарата костного мозга путем пункции	1	4
10.	Морфологическое и цитохимическое исследование пунктата костного мозга для диагностики лейкоза	1	1
11.	Цитологическое исследование препарата костного мозга (подсчет миелограммы)	1	3
12.	Диагностика острых лейкозов методом проточной цитометрии	1	1
13.	Генетическая диагностика при ОЛЛ: кариотипирование + FISH	1	1
14.	Анестезиологическое пособие (включая раннее послеоперационное ведение)	1	9
15.	Спинномозговая пункция	1	9
16.	Введение лекарственных препаратов в спинномозговой канал	1	9
17.	Исследование спинномозговой жидкости (ликвора) общеклиническое	1	9
18.	Исследование MRD методом иммунофенотипирования	1	2
19.	Исследование MRD методом NGS	1	2
20.	Определение основных групп крови (A, B, 0)	1	1
21.	Определение резус-принадлежности	1	1

22.	Определение подгруппы и других групп крови меньшего значения А-1, А-2, D, Сс, Е, Kell, Duffy	0,2	1
23.	Ультразвуковое исследование органов брюшной полости	1	5
24.	Рентгенография легких	1	2
25.	Электрокардиография	1	2
26.	Эхокардиография	1	2
27.	Электроэнцефалография	1	1
28.	МСКТ головного мозга с контрастированием	1	1
29.	МСКТ органов грудной полости	0,4	2
30.	МСКТ придаточных пазух	0,3	1
31.	МРТ головного мозга с контрастированием	0,2	1
32.	МРТ спинного мозга с контрастированием	0,05	1
33.	Электромиография	0,1	1
34.	Катетеризация подключичной и других центральных вен	1	1
35.	Катетеризация кубитальной и других периферических вен	0,1	2
36.	Взятие крови из центральной вены	1	50
37.	Взятие крови из периферической вены	0,1	2
38.	Измерение массы тела	1	2
39.	Измерение роста	1	2
40.	Термометрия общая	1	140
41.	Измерение артериального давления	1	140
42.	Исследование уровня С-реактивного белка в сыворотке крови	1	4
43.	Исследование уровня прокальцитонина в крови	1	4
44.	Исследование уровня иммуноглобулинов в крови	0,3	1
45.	Посев крови на стерильность	0,8	3
46.	Эзофагогастродуоденоскопия	0,2	1

Применение химреактивов и медицинских расходных материалов:

№ п/п	Наименование компонента крови	Средняя суточная доза, мл	Средняя курсовая доза, мл	Единицы измерения
-------	-------------------------------	---------------------------	---------------------------	-------------------

1	Химреактивы и медицинские расходные материалы, необходимые для получения из донорской крови эритроцитарной взвеси	250	1500	мл
2	Химреактивы и медицинские расходные материалы, необходимые для получения из донорской крови тромбоцитарной взвеси	6	36	доза

Лечение пациента

№ п/п	Наименование	Усредненная кратность применения
1	Пребывание пациента в стационаре, койко-дни	70

Расчет объема финансовых затрат на оказание медицинской помощи одному пациенту производился в соответствии с Приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации.

№ п/п	Наименование статьи расходов	Объем финансовых затрат на 1 пациента, тыс. руб.
1	Затраты на оплату труда с начислениями на выплаты по оплате труда работников, непосредственно связанных с оказанием медицинской помощи	610,989
2	Расходы на приобретение материальных запасов (лекарственных препаратов, медицинского инструментария, реактивов, химикатов, мягкого инвентаря, прочих расходных материалов, включая имплантаты, вживляемые в организм человека, других медицинских изделий), используемых в рамках реализации протокола клинической апробации	2 722,623
3	Расходы на оплату услуг, предоставляемых на договорной основе, связанных с оказанием медицинской помощи по протоколу клинической апробации	0,000

4	Расходы на общехозяйственные нужды (коммунальные услуги, расходы на содержание имущества, связь, транспорт, оплата труда с начислениями на выплаты по оплате труда работников, которые не принимают непосредственное участие в реализации протокола клинической апробации; прочие работы услуги и т.д.), связанные с оказанием медицинской помощи по протоколу клинической апробации	651,723
4.1.	<i>Из них: оплата труда с начислениями на выплаты по оплате труда работников, которые не принимают непосредственное участие в реализации протокола клинической апробации</i>	244,396
ИТОГО:		3 985,335

Предварительный расчет нормативов финансовых затрат на лечение 180 пациентов составляет **717 360,300 тысяч рублей.**

В том числе:

2019 год (20 пациентов) – **79 706,700 тысяч рублей;**

2020 год (80 пациентов) – **318 826,800 тысяч рублей;**

2021 год (80 пациентов) – **318 826,800 тысяч рублей.**

Подпись руководителя
федеральной медицинской организации

И.о. генерального директора
ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева»
Минздрава России



Г.А. Новичкова

«28» февраля 2019 г.
М.П.



Индивидуальная регистрационная карта наблюдения пациента в рамках клинической апробации «Метод лечения детей и подростков с первичным В-линейным острым лимфобластным лейкозом с применением комбинированной химио- и иммунотерапии»

Регистрационная форма

Фамилия Имя Отчество _____

Пол мужской женский

Дата рождения

Дата поступления

Дата постановки диагноза

Дата начала терапии

ИНИЦИАЛЬНЫЕ ДАННЫЕ

Рост _____ см Вес _____ кг

Увеличение печени нет да _____ см
(от края правой реберной дуги по среднеключичной линии, пальпаторно)

Увеличение селезенки нет да _____ см
(от края левой реберной дуги по среднеключичной линии, пальпаторно)

Лейкоциты (максимально до начала терапии) $\times 10^9/л$

Иммунофенотипирование _____

(Копия ответа с указанием использованных маркеров должна прилагаться)

Генетическое исследование

Стандартная цитогенетика _____

Молекулярно-генетическое исследование _____

(Копия ответа должна прилагаться)

Индукционная терапия

Фамилия Имя Отчество _____

Дата начала
индукции

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

Дата окончания
индукции

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

Изменения терапии (указать причину) _____

8 день терапии

Дата

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

Лейкоциты

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

$\times 10^9/\text{л}$

Бластные клетки

--	--	--	--	--

%

15 день терапии

Дата

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

Увеличение печени

(от края правой реберной дуги
по среднеключичной линии, пальпаторно)

нет

да

_____ см

Увеличение селезенки

(от края левой реберной дуги
по среднеключичной линии, пальпаторно)

нет

да

_____ см

Бластные клетки в костном мозге

--	--	--	--	--

%

36 день терапии

Дата

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

Увеличение печени

(от края правой реберной дуги
по среднеключичной линии, пальпаторно)

нет

да

_____ см

Увеличение селезенки

(от края левой реберной дуги
по среднеключичной линии, пальпаторно)

нет

да

_____ см

Бластные клетки в костном мозге

--	--	--	--	--

%

Иммунотерапия

Фамилия Имя Отчество _____

Изменения терапии (указать причину) _____

Курс блинатумомаба

Дата начала	Дата окончания
<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>

ИССЛЕДОВАНИЕ MRD

	Дата	ИФТ	NGS
36 день терапии (перед курсом иммунотерапии)			
После курса блинатумомаба			

Миелограмма (после окончания курса блинатумомаба)

Дата

Бластные клетки в костном мозге %

Специфическая токсичность нет да

Комментарии (клинические проявления, длительность, терапия) _____

Катамнез

Фамилия Имя Отчество _____

Пациент потерян
из-под наблюдения

Дата последнего
контакта

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

Рецидив

Дата
регистрации

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

Локализация _____

Вторая опухоль

Дата
диагноза

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

Локализация _____

Смерть пациента

Дата

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

Причина смерти _____

Инфекционные эпизоды

(заполняется на каждый инфекционный эпизод)

ФИО пациента		
Этап терапии		
Длительность ИЭ	До 10 дней..... \geq 10 дней	
Лихорадка	Нет	Да..... До 5 дней..... \geq 5 дней
Нарушения гемодинамики	Нет.....Да.....	
Нахождение в реанимации	Нет.....Да.....	ИВЛ: нет.....да.....

Антибактериальная терапия	Per os..... в/в.....	Смена а/б терапии в процессе лечения 1 комб.....2-3 комб..... \geq 4 комб.....
	Использование карбопенемов: нет.....да.....	
	Противогрибковые препараты: Амфотерицин В нет.....да..... Вориконазол нет.....да..... Дифлюкан нет.....да..... Каспофунгин нет.....да..... Другое.....	
	Противовирусная терапия: нет.....да.....	

Очаги инфекции	
1.	4.
2.	5.
3.	6.

Агранулоцитоз	Нет Да	Длительность: <1 нед.....1-2 нед..... \geq 2 нед.....
Г-КСФ	Нет.....Да.....	

Микробиологические исследования	
Материал	Идентифицированные микроорганизмы

СРБ	<i>Maximum</i>
Прокальцитонин	<i>Maximum</i>

Исход	Смерть.....	Выздоровление, возобновление ХТ.....
	Улучшение без возобновления ХТ.....	Персистирование инфекции.....

Токсичность

(заполняется отдельно для индукции и курса иммунотерапии)

ФИО _____

Этап терапии _____

	0	1	2	3	4
Общее состояние	Норма	Хорошее	Удовлетворительное	Плохое	Очень плохое
Гемоглобин	Норма	НГН-100 г/л	80-100 г/л	65-80 г/л	<65 г/л
Лейкоциты	Норма	НГН- $3,0 \times 10^9$ /л	$2,0-3,0 \times 10^9$ /л	$1,0-2,0 \times 10^9$ /л	$<1,0 \times 10^9$ /л
Нейтрофилы	Норма	$1,5-2,0 \times 10^9$ /л	$1,0-1,5 \times 10^9$ /л	$0,5-1,0 \times 10^9$ /л	$<0,5 \times 10^9$ /л
Тромбоциты	Норма	НГН- 75×10^9 /л	$50-75 \times 10^9$ /л	$10-50 \times 10^9$ /л	$<10 \times 10^9$ /л
Тошнота	Нет	Может есть	Пероральный прием значительно снижен	Практически не ест	Требуется парентеральное питание
Рвота	Нет	1 эпизод за 24 часа	2-5	6 и более	Требуется парентеральное питание
Стоматит	Нет	Безболезненная язва, эритема	Болезненные эритема или язвы, но может есть	Болезненные эритема или язвы, не может есть	Необходимо парентеральное питание
Запор	Нет	Требуется размягчителей или модификации диеты	Требуется слабительных средств	Стойкий запор, требующий ручной эвакуации или клизмы	Обструкция или токсический мегаколон
Амилаза	норма	>ВГН- $1,5 \times$ ВГН	> $1,5-2 \times$ ВГН	> $2-5 \times$ ВГН	> $5 \times$ ВГН
Гипоальбуминемия	нет	>3 г/дл	2-3 г/дл	<2 г/дл	
Фибриноген	норма	<20% снижение	20-40% снижение	40-70% снижение	<50 мг% (0,5 г/л)
Протромбиновое время	норма	Увеличение в 1,5 раза	> $1,5-2$ раз	>2 раз	
Тромбоз	нет		Тромбоз глубоких вен, не требующий терапии антикоагулянтами	Тромбоз глубоких вен, требующий терапии антикоагулянтами	Эмболия, включая эмболию легочной артерии
Гипертензия	Нет	Асимптоматическая, не требует терапии	Симптоматическое повышение более, чем на 20 мм Hg, не требует терапии	Необходимость терапии или более интенсивной терапии, чем ранее	Гипертензионные кризы
Гипергликемия	Нет	>ВГН-8,9 ммоль/л	>8,9-13,9 ммоль/л	>13,9-27,8 ммоль/л	>27,8 ммоль/л или кетоацидоз
АЛТ/АСТ	норма	>ВГН- $2,5 \times$ ВГН	> $2,5-5 \times$ ВГН	> $5-20 \times$ ВГН	> $20 \times$ ВГН
Билирубин	норма	>ВГН- $1,5 \times$ ВГН	> $1,5-3 \times$ ВГН	> $3-10 \times$ ВГН	> $10 \times$ ВГН
ЦНС - токсичность	Нет	Временная летаргия	Сомноленция < 50% времени, средняя дезориентация	Сомноленция \geq 50% по времени, галлюцинации	Кома, судороги
Периферическая нейротоксичность	нет	парестезии	Выраженные парестезии и/или умеренная слабость	Выраженные парестезии, ведущие к моторным нарушениям	паралич

В таблице выделить соответствующую степень проявлений