

ФЕДЕРАЛЬНЫЙ НАУЧНО-КЛИНИЧЕСКИЙ ЦЕНТР ДЕТСКОЙ ГЕМАТОЛОГИИ,  
ОНКОЛОГИИ И ИММУНОЛОГИИ ИМ. ДМИТРИЯ РОГАЧЕВА  
КООПЕРАТИВНАЯ ГРУППА МОСКВА – БЕРЛИН ПО ИССЛЕДОВАНИЮ  
ОСТРОГО ЛИМФОБЛАСТНОГО ЛЕЙКОЗА У ДЕТЕЙ

# ALL–MB 2015

Руководитель протокола и главный исследователь:  
д.м.н., профессор Александр Исаакович Карачунский

Тел.: +7-965-393-89-08 E-mail: [aikarat@mail.ru](mailto:aikarat@mail.ru)  
+7-926-218-84-09 [aikarat@mbstudy.net](mailto:aikarat@mbstudy.net)

Соруководитель протокола: д.м.н. Юлия Васильевна Румянцева

E-mail: [j.roumiantseva@mail.ru](mailto:j.roumiantseva@mail.ru)  
Тел.: +7-903-730-39-78

Научные консультанты:

академик РАН, проф. Румянцев Александр Григорьевич

E-mail: [Alexander.Rumyantsev@fccho-moscow.ru](mailto:Alexander.Rumyantsev@fccho-moscow.ru)

проф. Гюнтер Хенце

E-mail: [guenter.henze@charite.de](mailto:guenter.henze@charite.de)

Статистик исследования: Олег Иванович Быданов

E-mail: [budanov@oncology.by](mailto:budanov@oncology.by)  
Тел.: +7-903-730-39-78

Координаторы исследования:

(регистрация, рандомизация пациентов, получение информации):

Светлана Николаевна Лагойко

Людмила Игоревна Жарикова

Тел.: +7-926-218-89-17; +7-287-65-70 (5529)

факс: +7-495-287-65-77

E-mail: [info@mbstudy.net](mailto:info@mbstudy.net)

**ВЕРСИЯ ОТ 10.10.2015**

© Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и  
иммунологии имени Дмитрия Рогачева, 2015

Все права защищены. Никакая часть данной книги не может быть воспроизведена в какой бы  
то ни было форме без письменного разрешения владельцев авторских прав.

Протокол утвержден Этическим комитетом и Ученым Советом ФГБУ ФНКЦ  
ДГОИ им. Дмитрия Рогачева

Руководитель ALL-MB 2015, главный исследователь  
д.м.н., проф. Александр Исаакович Карачунский



---

Соруководитель ALL-MB 2015  
д.м.н. Юлия Васильевна Румянцева



---

### **Группа иммунофенотипирования**

Попов Александр Тел.: +7-916-117-35-77 E-mail:  
Михайлович [uralcytometry@gmail.com](mailto:uralcytometry@gmail.com)

### **Группа цитогенетики и молекулярной генетики**

Ольшанская Юлия Тел.: +7-916-610-48-87 E-mail:  
Вячеславовна [yuliaolshanskaya@gmail.com](mailto:yuliaolshanskaya@gmail.com)

### **Группа фармакокинетики, фармакодинамики**

Полозников Андрей Тел.: +7-926-160-31-37 E-mail.:  
Александрович [andrey.poloznikov@gmail.com](mailto:andrey.poloznikov@gmail.com)

### **Морфологическая, цитологическая диагностика**

Плясунова Светлана E.mail:  
Александровна/ [plyasunova@yandex.ru](mailto:plyasunova@yandex.ru)  
проф. Гюнтер Хенце [guenter.henze@charite.de](mailto:guenter.henze@charite.de)

### **Координатор по ТГСК при ОЛЛ в ФНКЦ ДГОИ**

Шеховцова Жанна Тел.: +7-903-166-81-80 E.mail:  
Борисовна [hsct.plan@fccho-moscow.ru](mailto:hsct.plan@fccho-moscow.ru)

Данный протокол предназначен для лечения детей и взрослых с первичной острой лимфобластной лейкемией в возрасте от 1 года до 50 лет.

Данный протокол является исследовательским и предназначен для выполнения только в клиниках-участниках исследования. Для клиник, не участвующих в данном исследовании, можно рекомендовать режимы химиотерапии с установленными и хорошо известными конечными результатами, из которых наиболее оптимальным является ALL-MB 2008.

**Условием успешного применения протокола является его подробное изучение и четкое понимание врачами.**

## Оглавление

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ ALL-MB 2015 И УСЛОВИЯ ЕГО ПРОВЕДЕНИЯ	3
ОБЩИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ОПТИМИЗАЦИИ ТЕРАПИИ ОЛЛ В РОССИИ И БЕЛОРУССИИ	3
ОБОСНОВАНИЕ КОНЦЕПЦИИ ИССЛЕДОВАНИЯ ALL-MB 2015 И РЕЗУЛЬТАТЫ ПРЕДЫДУЩИХ ИССЛЕДОВАНИЙ	4
1. ВОПРОСЫ И ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ ALL-MB-2015	10
2. НАУЧНАЯ ПРОГРАММА ИССЛЕДОВАНИЯ	11
3. ОСНОВНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ПРОТОКОЛА ALL-MB 2015	12
4. ОБЩАЯ ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ КОНЦЕПЦИЯ	13
4.1. Терапевтические группы	13
4.2. Критерии стратификации на терапевтические группы	15
4.3. Терапевтические планы	17
4.3.1. Терапевтические планы для групп «А», «В» и «1221»	17
4.3.2. Рандомизация в группах «А», «В» и «1221»	17
4.3.3. Терапевтический план для группы «С»	17
4.3.4. Рандомизация в группе «С»	17
4.3.5. Терапевтический план для группы «D»	18
4.3.6. Рандомизация в группе «D»	18
4.3.7. Терапевтические планы для групп «T-LR» и «T-IR»	18
4.3.8. Рандомизация в группах «T-LR» и «T-IR»	23
4.3.9. Терапевтический план для группы «F»	23
4.3.10. Терапевтические планы при наличии инициального поражения ЦНС (ЦНС III)	26
4.3.11. Терапевтические планы пациентов высокого риска (группы E и T-NR)	26
4.3.12. Пациенты под наблюдением	27
5. УСЛОВИЯ УЧАСТИЯ КЛИНИКИ В КООПЕРАТИВНОМ ИССЛЕДОВАНИИ	28
6. РЕГИСТРАЦИЯ ПАЦИЕНТОВ	28
7. КРИТЕРИИ ВКЛЮЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ В ИССЛЕДОВАНИЕ ALL-MB 2015	28
8. РАНДОМИЗАЦИЯ ПАЦИЕНТОВ	30
9. ПРЕДСТАВЛЕНИЕ ИНФОРМАЦИИ ПРИ ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ И В ПРОЦЕССЕ ЛЕЧЕНИЯ	30
10. ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ ЭТАП	32
10.1. Первичный осмотр больного	33
10.1.1. Оценка инфекционного статуса пациента	33
10.1.2. Пальпация селезенки	35
10.2. Пункция костного мозга	35
10.3. Первая люмбальная пункция	36
10.4. Определение первичного статуса ЦНС в рамках ALL-MB 2015	37
10.5. Наркоз и катетеризация центральной вены	38
10.6. Морфологическая диагностика острого лимфобластного лейкоза	39
10.7. Проведение инициального иммунофенотипирования	40
10.8. Проведение молекулярно-генетического исследования	40
10.9. Определение минимальной резидуальной болезни (MRD) в исследовании ALL-MB 2015	41
10.10. Определение активности аспарагиназы в исследовании ALL-MB 2015	42
11. ОПИСАНИЕ ТЕРАПИИ ALL-MB 2015	43
11.1. Общие положения терапии	43
11.2. Опухоль средостения, поражение яичек, поражение скелета	43
11.2.1. Опухоль переднего средостения	43
11.2.2. Одностороннее/двустороннее инициальное поражение яичек	44
11.2.3. Инициальное поражение скелета	44

12. ИНИЦИАЛЬНЫЕ НЕОТЛОЖНЫЕ СИТУАЦИИ	44
12.1. Гиперлейкоцитоз	44
12.2. Показания для заменных трансфузий или для лейкофереза при опухолевом гиперлейкоцитозе	45
12.3. Опухоль в средостении с компрессией трахеи и синдромом верхней полой вены, наличие жидкости в перикарде	45
12.4. Инициальная олиго/анурия	45
12.5. Тяжелые инфекции	46
13. ДОЗИРОВАНИЕ И ПРИГОТОВЛЕНИЕ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ПОЛИХИ- МИОТЕРАПИИ	46
14. ДОКУМЕНТИРОВАНИЕ ТЕРАПИИ	47
ОПИСАНИЕ ТЕРАПИИ ОТДЕЛЬНЫХ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ ГРУПП	48
15. ТЕРАПИЯ ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ГРУППЫ А	48
15.1. Индукционная терапия	48
15.1.1. <i>Ветвь терапии с постоянным приемом дексаметазона</i>	49
15.1.2. <i>Ветвь терапии с интермиттирующим приемом дексаметазона</i>	50
15.2. Консолидирующая терапия	51
16. ТЕРАПИЯ ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ГРУППЫ В	54
16.1. Индукционная терапия	54
16.1.1. <i>Ветвь терапии с постоянным приемом дексаметазона</i>	55
16.1.2. <i>Ветвь терапии с интермиттирующим приемом дексаметазона</i>	56
16.2. Консолидирующая терапия	56
16.2.1. <i>Консолидирующая терапия для пациентов младше 10 лет</i>	56
16.2.2. <i>Консолидирующая терапия для пациентов 10 лет и старше</i>	58
17. ТЕРАПИЯ ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ГРУППЫ 1221-SR	61
18. ТЕРАПИЯ ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ГРУППЫ 1221-IR	61
19. ТЕРАПИЯ ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ГРУППЫ С	62
19.1. Ветвь с использованием дексаметазона в дозе 6 мг/м <sup>2</sup>	62
19.1.1. <i>Индукционная терапия</i>	62
19.1.2. <i>Консолидирующая терапия</i>	62
19.2. Ветвь с использованием метилпреднизолона в дозе 60 мг/м <sup>2</sup>	66
19.2.1. <i>Индукционная терапия</i>	66
19.2.2. <i>Консолидирующая терапия</i>	67
20. ТЕРАПИЯ ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ГРУППЫ D	71
20.1. Подгруппа D1	71
20.1.1. <i>Индукционная терапия</i>	71
20.1.2. <i>Консолидирующая терапия</i>	71
20.1.2.1. <i>Консолидирующая терапия – ветвь «бортезомиб (BTZ) минус»</i>	71
20.1.2.2. <i>Консолидирующая терапия – ветвь «бортезомиб (BTZ) плюс»</i>	73
20.2. Подгруппа D2	74
21. ТЕРАПИЯ ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ГРУППЫ F	75
21.1. Индукционная терапия	75
21.2. Консолидирующая терапия	75
22. ТЕРАПИЯ ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ С ИНИЦИАЛЬНЫМ ПОРАЖЕНИЕМ ЦНС	78
22.1. Терапевтические группы В и 1221-IR	78
22.2. Терапевтическая группа С	78
22.3. Терапевтическая группа D	80
23. ТЕРАПИЯ ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ГРУППЫ T-LR	81
23.1. Ветвь с использованием даунорубицина	81
23.1.1. <i>Индукционная терапия</i>	81
23.1.2. <i>Консолидирующая терапия</i>	82
23.2. Ветвь с использованием идарубицина	83
23.2.1. <i>Индукционная терапия</i>	83
23.2.2. <i>Консолидирующая терапия</i>	84
23.3. Пациенты с инициальным поражением ЦНС (статус ЦНС III)	85
24. ТЕРАПИЯ ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ГРУППЫ T-IR	87
24.1. Индукционная терапия	87
24.1.1. <i>Ветвь терапии «Protocol 1b минус»</i>	88

24.1.2. «Protocol 1b плюс»	89
24.2. Консолидирующая терапия	90
24.3. Пациенты с инициальным поражением ЦНС (статус ЦНС III)	91
25. ТЕРАПИЯ ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ ВЫСОКОГО РИСКА: ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ГРУППЫ «Е» И «Т-NR»	92
25.1. Принципы проведения терапии "блоками"	92
25.2. Сопроводительная терапия с G-CSF после окончания HR-блока	93
25.3. Терапевтическая группа Е (высокий риск ОЛЛ из В-клеток-предшественников)	93
25.3.1. <i>Единый терапевтический элемент F1 – F2</i>	94
25.3.2. <i>Блок HR-1</i>	96
25.3.3. <i>Блок HR-2</i>	97
25.3.4. <i>Блок HR-5</i>	98
25.4. Терапевтическая группа Т-NR (высокий риск Т-ОЛЛ)	98
25.4.1. <i>Блоки F1, F2, HR-1</i>	99
25.4.2. <i>Блок HR-6</i>	99
25.4.3. <i>Блок HR-7</i>	100
26. КРАНИАЛЬНОЕ ОБЛУЧЕНИЕ	101
26.1. Проведение облучения ЦНС	101
27. ПОДДЕРЖИВАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ ПРОТОКОЛА	102
28. ОСОБЕННОСТИ ПРОВЕДЕНИЯ ОТДЕЛЬНЫХ ЭЛЕМЕНТОВ ТЕРАПИИ И ИСПОЛЬЗОВАНИЯ РАЗЛИЧНЫХ ПРЕПАРАТОВ В ИССЛЕДОВАНИИ ALL-MB 2015	104
28.1. Индукционная терапия	104
28.1.1. <i>Глюкокортикостероиды (дексаметазон и метилпреднизолон)</i>	104
28.1.2. <i>VCR (винкристин)</i>	104
28.1.3. <i>DNR (даунорубицин)</i>	105
28.1.4. <i>MTX/ARA-C/PRED интратекально</i>	105
28.2. Консолидирующая терапия	105
28.2.1. <i>MTX (Метотрексат) и 6-MП (6-Меркаптопурин)</i>	105
28.2.2. <i>L-ASP (L-аспарагиназа)</i>	107
28.2.3. <i>DNR (даунорубицин, рубомицин) и IDA (идарубицин)</i>	108
28.2.4. <i>Реиндукции</i>	108
28.2.5. <i>Иматиниб (Гливек®)</i>	108
29. СОПРОВОДИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ	110
29.1. Синдром острого лизиса опухоли (СОЛ)	110
29.2. Профилактика синдрома острого лизиса опухоли	111
29.3. Другие осложнения	111
29.3.1. <i>Гиперурикемия</i>	111
29.3.2. <i>Гиперкалиемиа</i>	111
29.3.3. <i>Гиперфосфатемия</i>	112
29.3.4. <i>Гипокальциемия</i>	112
29.3.5. <i>Олиго/анурия</i>	112
29.3.6. <i>Показания к гемодиализу</i>	112
29.4. Профилактика и лечение инфекционных осложнений	113
29.4.1. <i>Профилактика инфекционных осложнений</i>	113
29.4.2. <i>Диагностика и лечение инфекционных осложнений</i>	114
29.5. Вирусные инфекции	117
29.6. Другие инфекции	117
29.7. Профилактика и лечение гастрита и язвенной болезни	117
29.8. Побочное действие L- аспарагиназы	118
29.9. Упорные тошнота и рвота	119
29.10. Панкреатит	119
29.11. Винкристиновая полинейропатия	120
29.12. Тактика заместительной терапии	120
29.12.1. <i>Трансфузия тромбомассы</i>	120
29.12.2. <i>Трансфузия эритроплазмы</i>	121
29.13. Профилактика и лечение тромботических осложнений	121

30. ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ. КОНСТАТАЦИЯ РЕМИССИИ	124
31. ДИНАМИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ ЗА БОЛЬНЫМ В ПЕРИОД ХИМИО-ТЕРАПИИ И КАТАМНЕЗ	126
32. БЕСЕДА С ПАЦИЕНТОМ И/ИЛИ С ЕГО РОДИТЕЛЯМИ	127
Приложение 1. Вариант информированного согласия на лечение по протоколу ALL-MВ 2015	129
Приложение 2. Критерии оценки и статистика	131
Приложение 3. Центры – участники исследования	133
Регистрационные формы	140
Дизайн протокола, формы отдельных элементов терапии	148

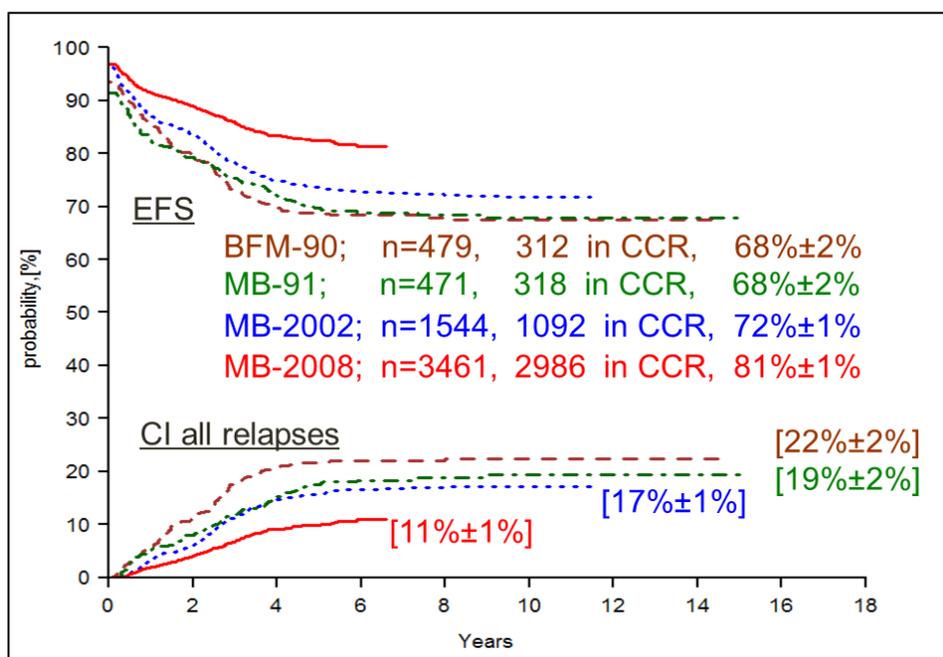
## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ ALL-MB 2015 И УСЛОВИЯ ЕГО ПРОВЕДЕНИЯ:

Максимально оптимизировать терапию для каждого пациента, страдающего ОЛЛ, а именно дать каждому больному возможность получить наиболее эффективную и при этом наименее токсичную терапию. Это, по сути, есть путь к индивидуализации терапии и персональной медицине. Но успех здесь возможен только при соблюдении следующих условий:

- Точная диагностика варианта лейкемии и точная стратификация на терапевтические группы;
- Тщательное изучение врачами каждой клиники протокола исследования и строгое выполнение всех его элементов;
- Строгое соблюдение правил и принципов сопроводительной терапии;
- Подробное и полное информирование родителей и больного о предстоящей терапии, развитие с ними доверительных отношений и, фактически, включение их в общую команду для максимальной комплаентности исследования;
- Постоянная обратная связь с центральным офисом исследования и совместное обсуждение всех проблем исследования и пациента;

## ОБЩИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ОПТИМИЗАЦИИ ТЕРАПИИ ОЛЛ В РОССИИ И БЕЛОРУССИИ

Общие результаты оптимизации терапии ОЛЛ в России и Белоруссии суммируют работу группы за 25 лет и представлены ниже.

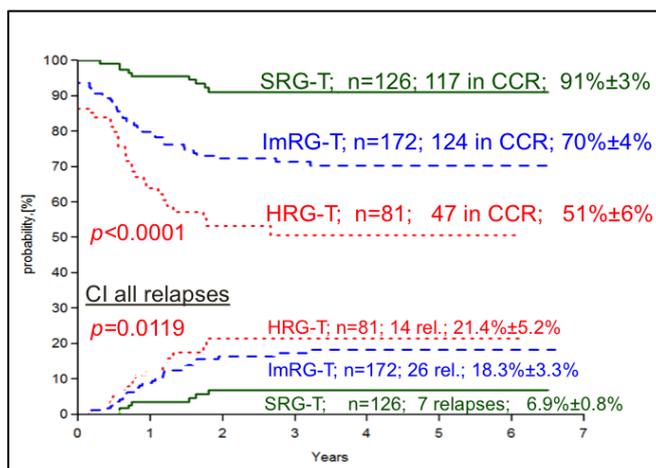


## ОБОСНОВАНИЕ КОНЦЕПЦИИ ИССЛЕДОВАНИЯ ALL-MB 2015 И РЕЗУЛЬТАТЫ ПРЕДЫДУЩИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

### Новая концепция стратификации на терапевтические группы

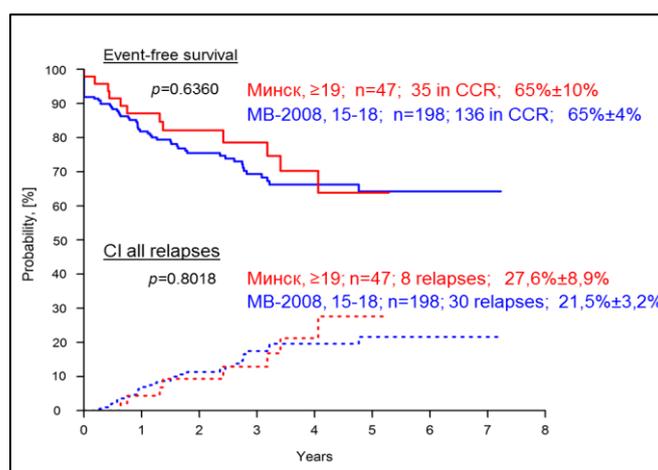
Основные соображения, которые легли в основу новой стратификации на терапевтические группы, основаны на опыте предыдущих исследований (ALL-MB 91; ALL-MB 2002; ALL-MB 2008) и на опыте наших публикаций в международных журналах с высоким уровнем рейтинга или импакт-фактора:

1. Проведение рандомизаций и регистрация эффектов исследования должны быть независимыми в различных группах пациентов. Ретроспективное выделение какой-либо подгруппы (например, по возрасту, по полу, по иммунофенотипу, по молекулярно-генетическим характеристикам) внутри заданной до начала исследования группы больных и проведение анализа в ней является невалидным и может привести к неправильным выводам. Поэтому формирование максимально однородных подгрупп больных, как по биологическим характеристикам, так и по ответу на терапию и прогнозу и применение метода рандомизации к каждой из таких групп по отдельности является необходимым условием достоверности исследования. В связи с этим по отдельности должны исследоваться:
  - Больные с различным иммунофенотипом опухолевых клеток (В-линейный и Т-клеточный) со стратификацией на пациентов стандартного, промежуточного и высокого риска уже внутри каждой иммунологической линии отдельно.
  - Пациенты с характерными неслучайными транслокациями (TEL/AML; BCR/ABL и «Ph+like» вариантами; MLL/AF4) прогноз, терапия и токсичность для которых могут отличаться от основной группы
  - Больные старшей возрастной группы с В-линейным ОЛЛ ( $\geq 15$  лет)
  - Больные с В-линейным ОЛЛ и с опухолевым лейкоцитозом в момент диагноза  $\geq 100\ 000/\text{мкл}$
2. Стратификация больных Т-клеточным лейкозом не на 2, а на 3 группы риска. Это обусловлено более точным иммунофенотипированием этих пациентов и результатами анализа в исследовании ALL-MB 2008 (рис. 1):



**Рисунок 1.** Т-клеточная лейкемия в исследовании ALL-MB 2008: рестратификация на 3 группы риска.

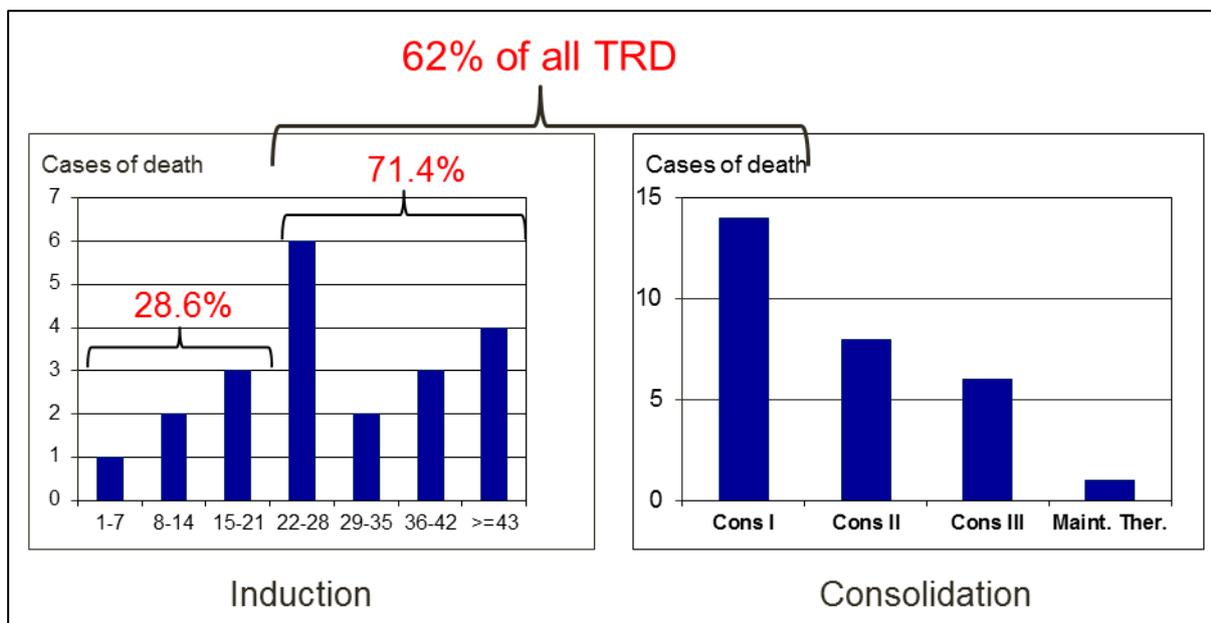
3. Увеличение верхней границы старшей возрастной группы до 50-ти лет и включение в исследование взрослых пациентов. Анализ результатов исследования ALL-MB 2002, ALL-MB 2008 и первый опыт применения данного детского протокола в Минске у взрослых больных (старше 19-ти лет и с медианой возраста в 23 года) показал, что они оказались практически идентичны (рис. 2). Это означает, что для увеличения мощности исследования и с целью оптимизации терапии всех этих больных можно объединить в одну группу. С другой стороны при Т-клеточной лейкемии эффекты новой стратификации на группы риска оказались идентичными у маленьких детей и у больных старшей возрастной группы. Учитывая отсутствие различных подходов к терапии было принято решение лечить всех больных с Т-клеточной лейкемией независимо от возраста по единому протоколу. В случае обнаружения неслучайных транслокаций BCR/ABL, TEL/AML и MLL/AF4 лечение по специальным терапевтическим рукам также проводится для всех больных от года до 50-ти лет одинаково, так как биологические эффекты этих транслокаций не зависят от возраста.



**Рисунок 2.** Выживаемость пациентов старше 19 лет, получавших лечение в Минске по протоколу ALL-MB 2008, и пациентов в возрасте 15-18 лет в исследовании ALL-MB 2008.

### Оптимальное применение дексаметазона в индукции ремиссии

Анализ ранней летальности у больных группы стандартного риска в исследовании ALL-MB 2008 представлен на рис. 3. Видно, что почти три четверти всех летальных исходов приходится на вторую половину индукции и первую половину 1-ой консолидации. Детальный разбор посмертных эпикризов и тяжёлых осложнений обнаружил, что главной причиной смерти являются как бактериальные, так и грибковые инфекции. При этом проблемой является не столько химиотерапия сама по себе, сколько часто неадекватная и запоздалая оценка клинического состояния больного. Эта ситуация возможна даже у довольно опытных докторов, поскольку такие компоненты индукции, как стероидные гормоны и, особенно дексаметазон, нивелируют лихорадку, смазывают клинику интоксикации и инфекция распознаётся уже в фазе полиорганной недостаточности. В связи с этим решено проверить возможность прерывистой индукции с дексаметазоном с паузой в применении препарата между 15 и 22-м днём индукции как с целью уменьшения иммуносупрессии и токсичности, так и с целью более ранней диагностики инфекционных осложнений.



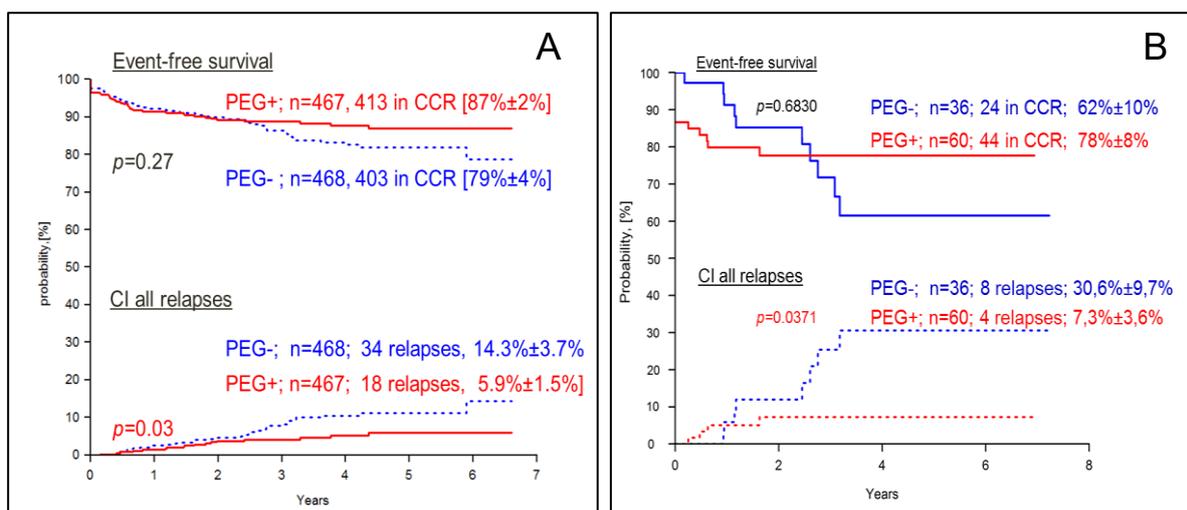
**Рисунок 3.** Анализ летальности у больных группы стандартного риска в исследовании ALL-MB 2008.

### Облигатное раннее применение однократной дозы ПЭГ-аспарагиназы в индукции ремиссии

Результаты рандомизированного исследования применения ПЭГ-аспарагиназы в рамках ALL-MB 2008 представлены в таб. 1 и на рис 4. Видно, что применение ПЭГ-аспарагиназы на 3 сутки индукции ремиссии привело к резкому улучшению ответа на терапию на 15 и 36 сутки индукции и к достоверному уменьшению количества рецидивов. Следовательно, однократное раннее введение ПЭГ-аспарагиназы является важным терапевтическим элементом и способно существенно улучшить прогноз у больных с ОЛЛ, в том числе значительно улучшить прогноз в старшей возрастной группе.

	PEG-DNR+		PEG+DNR-		PEG+DNR+		<i>p</i>
	n	%	n	%	n	%	
<i>Ответ на 8 день терапии, бластные клетки в ПК</i>							
<1000/мкл	345	97.7	333	99.7	328	100	<b>0.003</b>
>=1000/мкл	<b>8</b>	<b>2.3</b>	<b>1</b>	<b>0.3</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	
<i>Ответ на 15 день терапии, бластные клетки в КМ</i>							
<10%	289	80.3	315	92,1	315	93.5	<b>&lt;0.001</b>
>=10%	<b>71</b>	<b>19.7</b>	<b>27</b>	<b>7.9</b>	<b>22</b>	<b>6.5</b>	
<i>Нет ремиссии на 36 день</i>	<b>5</b>	<b>1.3</b>	1	0.3	1	0.3	<b>0.129</b>

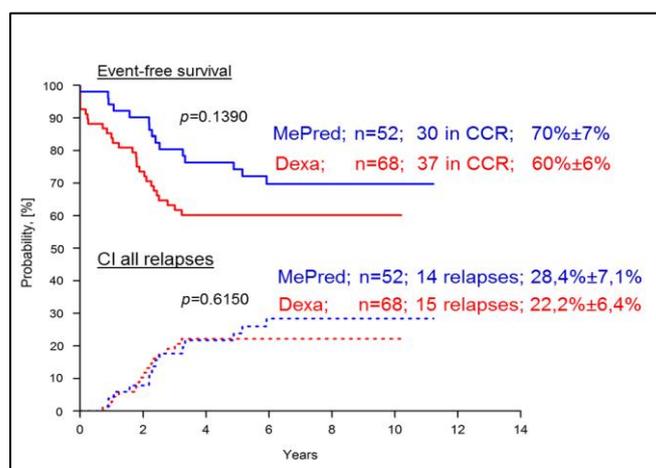
**Таблица 1.** Ранний ответ на терапию у больных группы стандартного риска в исследовании ALL-MB 2008.



**Рисунок 4.** Выживаемость пациентов группы промежуточного риска в зависимости от применения ПЭГ-аспарагиназы в индукции в исследовании ALL-MB 2008: А – все пациенты; В – пациенты старше 15 лет.

### Выбор оптимального стероида у больных старшей возрастной группы

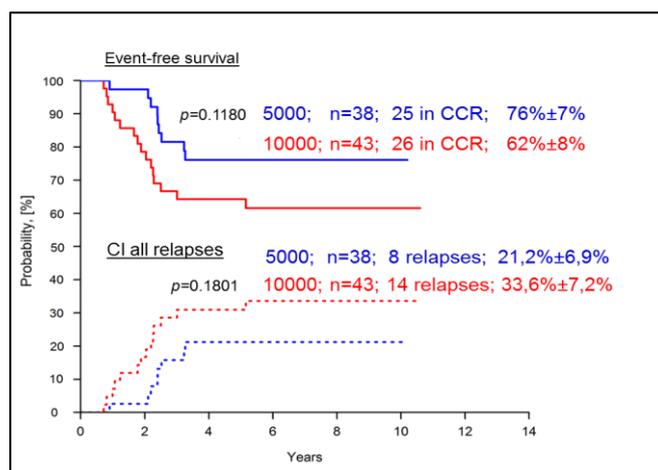
Результаты анализа использования различных глюкокортикостероидов (ГКС) в индукции ремиссии у пациентов 15 лет и старше в исследовании ALL-MB 2002 представлены на рис. 5. Эти результаты говорят о возможном преимуществе использования метилпреднизолона (MePred) у пациентов этой возрастной группы. Однако, этот анализ сделан в «искусственно» выделенной подгруппе пациентов, т.к. специально до начала исследования эти больные не выделялись и в рандомизацию попадали случайным образом. Кроме того, различные типы ГКС использовались только в индукции, а далее все пациенты получали дексаметазон. Поэтому, в новом исследовании было решено выбрать наиболее оптимальный ГКС для больных старшей возрастной группы путем рандомизированного сравнения MePred vs. Dexa в соотношении доз 10:1.



**Рисунок 5.** Выживаемость пациентов старше 15 лет в зависимости от типа используемого глюкокортикостероида в индукции по результатам исследования ALL-MB 2002.

## Применение аспарагиназы у больных старшей возрастной группы

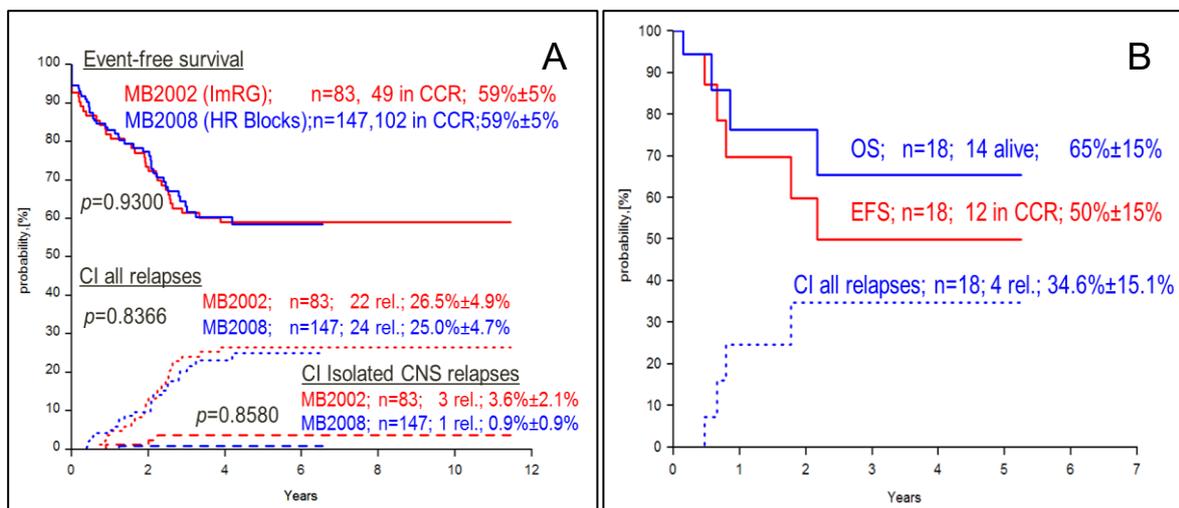
Известно, что с L-аспарагиназой связано достаточно большое количество токсических осложнений при применении ее у взрослых пациентов. Анализ результатов использования различных дозовых режимов L-аспарагиназы у пациентов старше 15 лет в исследовании ALL-MB 2002 (рис. 6) говорит о том, что использование L-аспарагиназы в дозе 5 000 Ед/м<sup>2</sup> не уступает по эффективности дозе в 10 000 Ед/м<sup>2</sup>. Те же данные мы получили и при сравнении результатов использования L-аспарагиназы в дозе 5 000 Ед/м<sup>2</sup> и ПЭГ-аспарагиназы в дозе 1 000 Ед/м<sup>2</sup> у этих пациентов в исследовании ALL-MB 2008 (все пациенты находятся в CCR, EFS составила 100% на обоих руках). Поскольку линия терапии для больных старшей возрастной группы основана на дизайне группы промежуточного риска ALL-MB 2008, где L-аспарагиназа использовалась в дозе 10 000 Ед/м<sup>2</sup>, было решено оставить кумулятивную дозу препарата без изменений, но распределить ее по-другому, а именно в количестве 36 введений L-аспарагиназы по 5 000 Ед/м<sup>2</sup> каждое.



**Рисунок 6.** Выживаемость пациентов старше 15 лет в зависимости от дозы L-аспарагиназы по данным исследования ALL-MB 2008.

## Применение новых препаратов и терапевтических элементов в группах больных повышенного риска

По результатам предыдущих исследований (ALL-MB 2002, ALL-MB 2008) были выделены специальные подгруппы пациентов повышенного риска с недостаточно удовлетворительными результатами терапии. Это пациенты с В-линейным ОЛЛ и инициальным лейкоцитозом  $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$  и пациенты с наличием MLL/AF4. Результаты терапии этих пациентов представлены на рис. 7 (А, В). Видно, что выживаемость этих больных не превышает 60%, причем использование высокодозной ПХТ в исследовании ALL-MB 2008 не привело к увеличению эффективности терапии. Поэтому, мы решили попытаться использовать здесь новые препараты, а именно бортезомиб. Бортезомиб – это препарат с известной высокой эффективностью в отношении зрелых В-клеточных лимфопролиферативных заболеваний. В литературе имеются также данные об его успешном использовании при рецидивах и рефрактерных формах ОЛЛ, что позволяет надеяться на его эффективность у этих больных. Однако, в первой линии терапии при ОЛЛ он пока не использовался.



**Рисунок 7.** А – выживаемость пациентов с В-линейным ОЛЛ и инициальным лейкоцитозом  $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$  по данным исследований ALL-MB 2002 и ALL-MB 2008; В – выживаемость пациентов с транслокацией (4;11) в исследовании ALL-MB 2008.

### Новая логистика больных с показаниями к трансплантации костного мозга

В данном протоколе предусмотрена специальная инновационная терапия для пациентов с первично-рефрактерным Т-ОЛЛ, предусматривающая блоки высокодозной ПХТ с включением неларабина или клофарабина в зависимости от иммунологического варианта Т-ОЛЛ, с последующим проведением ТВІ (тотальное облучение тела) и гапλο-ТГСК. Данная терапия возможна только в условиях ФНКЦ/РДКБ.

Среди пациентов с В-линейным ОЛЛ высокого риска будет выделена подгруппа с так называемым «Ph-like» ОЛЛ. Эти пациенты при подозрении на наличие «Ph»-подобной лейкемии должны вестись в подгруппе для больных с Ph+ОЛЛ. Оставшимся больным с первично-рефрактерным В-линейным ОЛЛ показано проведение экспериментальной терапии, включающей блоки высокодозной ПХТ, блинатумумаб и гапло-ТКМ с ТВІ также в условиях ФНКЦ/РДКБ.

Таким образом, обо всех пациентах с отсутствием ремиссии на 36 день терапии должно быть сообщено в мультицентровую группу (не позже 42 дня индукции). При условии своевременной подачи информации все эти случаи будут обсуждены на совместном заседании кооперативной группы и научной группы по ТГСК при ОЛЛ в ФНКЦ ДГОИ и при подтверждении показаний к ТГСК будет принято индивидуальное решение о логистике этих больных и их дальнейшей терапии.

## 1. ВОПРОСЫ И ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ ALL-MB 2015

В исследовании ALL-MB 2015 необходимо проверить новые позиции в лечении первичного ОЛЛ:

- Выполнимость новой стратификации на терапевтические группы для всех больных исследования путем своевременной и повторной регистрации (8 – 15 – 36 дни индукции), и с использованием результатов иммунофенотипирования и молекулярной генетики, полученных в центральных референтных лабораториях.
- Эффективность и выполнимость (комплаентность) нового протокола для больных старше 15 лет и прежде всего для пациентов старше 21 года в различных терапевтических группах;
- Эффективность новой стратификации в общей группе больных с Т-ОЛЛ от 1 года до 50 лет.
- Эффективность новой логики лечения больных групп высокого риска с использованием новых терапевтических элементов по критериям увеличения числа успешных трансплантаций, уменьшения токсичности и увеличения выживаемости при рефрактерных формах ОЛЛ.

В исследовании ALL-MB 2015 было решено ответить на следующие вопросы путём метода рандомизации:

- Приведёт ли перерыв в терапии дексаметазоном между 15-м и 22-м днями индукции у больных в возрасте от 1 года до 15 лет и у всех больных с t(12;21) к уменьшению летальности и токсичности во время индукции и непосредственно сразу после неё? (группы «А», «В», «1221-SR/IR»)
- Приведет ли применение метилпреднизолона вместо дексаметазона как в индукции ремиссии, так и в реиндукциях в рамках консолидации и поддерживающей терапии, к уменьшению частоты тяжелых инфекций, снижению ранней смертности, увеличению выживаемости, а также к улучшению комплаентности протокола у больных с В-линейным ОЛЛ старше 15 лет (группа «С»)?
- Приведёт ли применение бортезомиба в первой линии терапии у больных с В-линейным ОЛЛ и с инициальным лейкоцитозом  $\geq 100\,000$ /мкл, а также у пациентов с t(4;11) к увеличению выживаемости (группа «D»)?
- Уменьшится ли количество рецидивов в результате применения идарубицина вместо даунорубицина у больных с Т-клеточным ОЛЛ в группе «Т-LR», и дополнительного введения 2-ой фазы протокола 1 из программы BFM у пациентов группы «Т-IR»?

## 2. НАУЧНАЯ ПРОГРАММА ИССЛЕДОВАНИЯ

Интенсивное научно-лабораторное сопровождение данного проекта является не просто важнейшим элементом исследования ALL-MB 2015, но и необходимо как для точной диагностики варианта ОЛЛ и стратификации в одну из терапевтических групп, так и для точной оценки ответа на терапию в различных терапевтических группах. Оно состоит из трёх частей:

1. Централизованная (в лабораториях ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева практически для всех клиник России) иммунологическая и молекулярно-генетическая диагностика для точной стратификации на одну из терапевтических групп с поиском новых транслокаций и определением их клинического значения, особенно при различных формах Т-ОЛЛ. Такая централизованная референс-диагностика абсолютно необходима для гарантированной качественной диагностики отдельных подтипов ОЛЛ и верификации новых подгрупп ОЛЛ, таких как «ETP-лейкемия», «Ph-like» ОЛЛ.
2. Централизованное определение (для тех клиник России, кто дал согласие на участие в данном исследовании и на поддержку логистики материала) минимальной остаточной болезни (MRD) молекулярно-биологическим методом и/или путем определения аберрантного иммунофенотипа методом проточной цитометрии. Основным научным вопросом здесь является оценка разброса уровня MRD среди больных в различных терапевтических группах. Эта работа должна быть еще предварительно одобрена и профинансирована одним из благотворительных фондов или фондов, созданных для поддержки научных исследований.
3. Централизованное исследование фармакокинетики химиопрепаратов, прежде всего L-аспарагиназы и 6-меркаптопурина, как важный путь снижения токсичности и повышения эффективности химиотерапии

В результате референса иммунофенотипирования лейкоэмических клеток при ОЛЛ, организованного в рамках кооперативной группы Москва-Берлин, был сделан вывод о существовании очень серьезных проблем и полном отсутствии стандартизации данного метода исследования в России. Лишь единичные лаборатории продемонстрировали хорошее качество работы и не допускали серьезных ошибок. Поэтому, учитывая исключительную важность адекватного иммунофенотипирования для выбора правильной стратегии терапии, очевидна необходимость централизации проведения данного исследования в нескольких лабораториях, специалисты которых обладают достаточным опытом и придерживаются общепринятых стандартов работы. Такая практика, принятая в большинстве крупных исследовательских групп, позволяет значительно улучшить качество иммунофенотипирования и гарантировать точную диагностику и стратификацию на терапевтические группы для всех пациентов.

Необходимо отметить, что особенность данного исследования, его отличие от предыдущих исследований Москва-Берлин заключается в том, что стратификация больных происходит на гораздо большее количество терапевтических групп, но для каждой группы предусмотрена только одна рандомизация. В этом случае получение ответа на один конкретно поставленный вопрос в рамках однородной группы позволит быстрее принимать решения о дальнейшей оптимизации терапии и упростит анализ и публикацию результатов.

### **3. ОСНОВНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ПРОТОКОЛА ALL-MB 2015:**

- Новая стратификация на 11 терапевтических групп, подразумевающая отдельную стратификацию для ОЛЛ из В-клеток-предшественников (ВСП-ОЛЛ) и Т-ОЛЛ. Выделение в отдельные терапевтические группы пациентов с наличием t(12;21), t(4;11) и t(9;22). Впервые пациенты с Т-ОЛЛ независимо разделяются на группы низкого, промежуточного и высокого риска. В каждой группе предусмотрено только одно рандомизированное исследование эффективности отдельных терапевтических элементов.
- Включение в протокол пациентов в возрасте до 50 лет
- Централизация диагностики. Проведение иммунофенотипирования и молекулярно-генетических исследований в трех центральных лабораториях.
- Обязательное введение ПЭГ-аспарагиназы в индукционной терапии всем пациентам.
- Краниальное облучение только ≈10% пациентов по сравнению с ≈30% больных в исследовании ALL-MB 2008.
- Использование бортезомиба и инновационных экспериментальных блоков высокодозной химиотерапии с целью улучшения прогноза в отдельных подгруппах пациентов.
- Научное сопровождение исследования (исследование MRD, поиск новых генетических перестроек, фармакокинетика, верификация новых подтипов лейкемии (ETP, Ph-like) и др.)

## 4. ОБЩАЯ ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ КОНЦЕПЦИЯ

### 4.1 Терапевтические группы

В отличие от предыдущих исследований ALL-MB 91, ALL-MB 2002 и ALL-MB 2008, где верхняя возрастная граница составляла 18 лет, в настоящий проект могут быть включены больные в возрасте от 1 года до 50-ти лет. Пациенты с ОЛЛ в возрасте до 1 года по-прежнему получают терапию согласно протоколу ALL-MLL Baby (г. Екатеринбург).

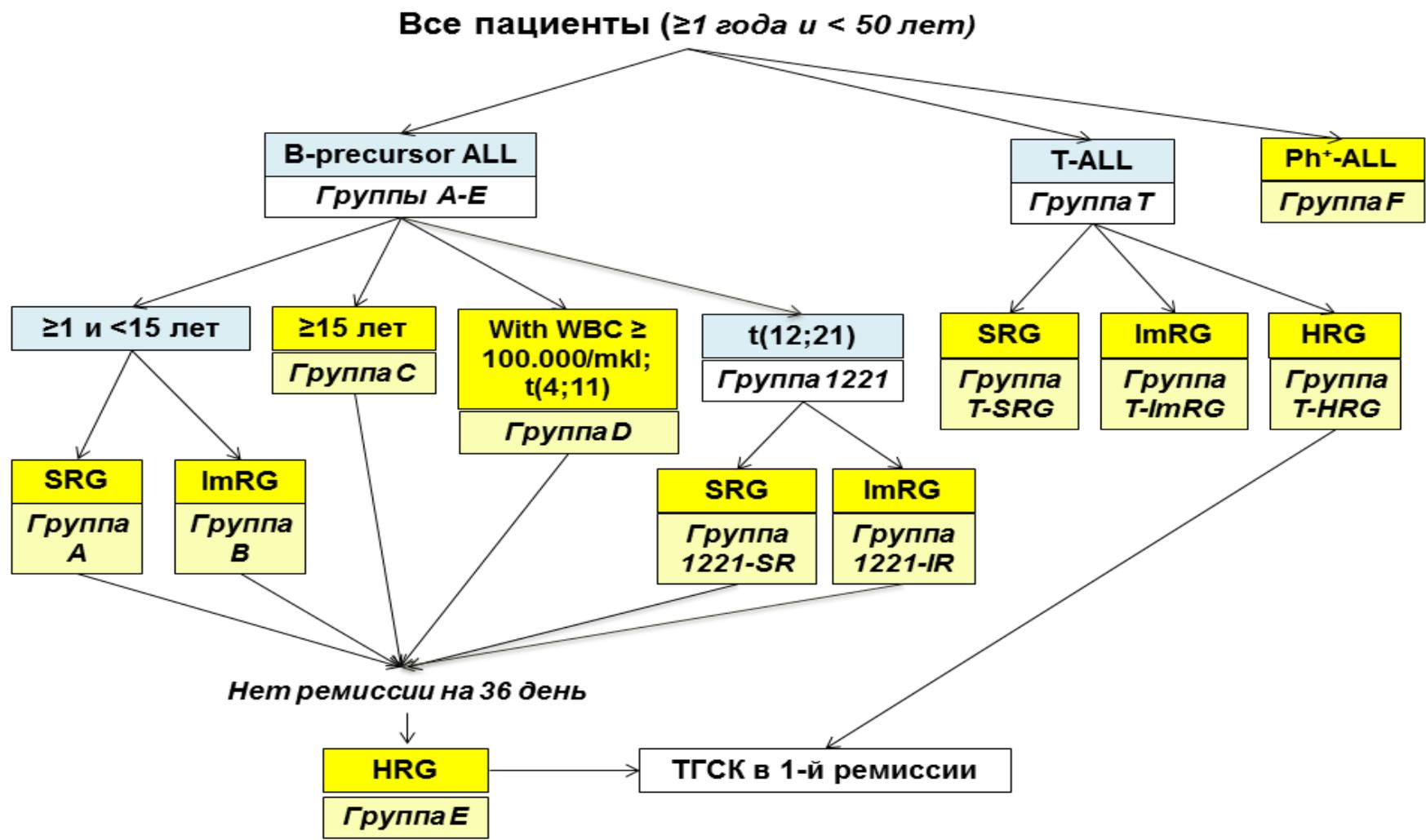
В исследовании ALL-MB 2015 вместо понятия «группа риска» используется термин «терапевтическая группа». Стратификация пациентов в возрасте от 1 до 50 лет на терапевтические группы представлена на рис.8 и подробно описана далее в тексте. Терапевтическая группа предварительно определяется при регистрации пациента (до начала терапии) и окончательно определяется на 8 день терапии после получения результатов генетического исследования. Повторно каждый больной оценивается на 36 день терапии (для ОЛЛ из В-клеток-предшественников), на 15 и 36 день (для Т-ОЛЛ) и, в случае плохого ответа на лечение, переводится в одну из групп высокого риска. Определение терапевтической группы проводится врачами конкретной клиники только совместно с координатором и/или руководителем исследования.

Исходя из опыта предыдущих исследований, надо иметь в виду, что точное определение терапевтической группы очень важно для того, чтобы пациент получил максимально адекватный режим химиотерапии с достаточной эффективностью, но при этом не имеющий чрезмерной токсичности. Поэтому так важно проведение всех необходимых для адекватной стратификации обследований. Протокол для конкретной терапевтической группы должны получать только те пациенты, у которых известны все инициальные данные и проведены все необходимые обследования. Если информация по какому-либо пункту отсутствует (например, не проведено иммунофенотипирование, первичная люмбальная пункция и т.д.), пациент не может быть отнесен к определенной терапевтической группе, не подлежит рандомизации, является пациентом под наблюдением и терапевтический план для него устанавливается индивидуально руководителем исследования совместно с врачами клиники.

Для адекватной стратификации пациентов на терапевтические группы в исследовании ALL-MB 2015 критически важно наличие данных иммунофенотипирования. В этом исследовании предусмотрена отдельная стратификация для пациентов с ОЛЛ из В-клеток-предшественников и для пациентов с Т-ОЛЛ. Для правильного определения терапевтической группы при Т-ОЛЛ необходимо также знать наличие/отсутствие экспрессии CD1a на бластных клетках.

Проведение молекулярно-генетического исследования также необходимо для правильной стратификации, т.к. пациенты с транслокациями t(12;21), t(4;11) и t(9;22) выделяются в отдельные группы.

Необходимо также обратить внимание на значимость, достаточность и выполнимость критериев: сколько и какие критерии являются достаточными для того, чтобы пациент был отнесен в ту или иную терапевтическую группу.



**Рисунок 8.** Стратификация на терапевтические группы в исследовании ALL-MB 2015

## 4.2 Критерии стратификации на терапевтические группы

Критерии различных терапевтических групп представлены в таблицах 2-5.

Все пациенты изначально стратифицируются в зависимости от иммунофенотипа бластных клеток на ОЛЛ из В-клеток-предшественников (Табл. 2), на Т-ОЛЛ (Табл. 3-4) и группу больных ОЛЛ с Ph<sup>+</sup>-ОЛЛ (Табл. 5), т.е. с наличием t(9;22).

Среди пациентов **с ОЛЛ из В-клеток-предшественников** выделяются:

- **Пациенты с t(12;21)** любого возраста и независимо от наличия/отсутствия любых других критериев, выделяются отдельно. В зависимости от наличия или отсутствия дополнительных клинических критериев они делятся на 2 группы: группу «1221-SR» (пациенты «стандартного риска») и группу «1221-IR» (пациенты «промежуточного риска») (Табл. 2).
- В **терапевтическую группу D** независимо от возраста выделяются пациенты с инициальным лейкоцитозом  $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$  (группа «D1») и/или наличием t(4;11) независимо от инициального лейкоцитоза (группа «D2»). При этом больные с инициальным лейкоцитозом  $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$  и **t(12;21)** в группу «D1» **не включаются**.
- Среди остальных пациентов проводится стратификация в зависимости от возраста: **пациенты младше 15 лет** получают терапию в зависимости от наличия или отсутствия дополнительных критериев: группа «А» – пациенты «стандартного риска» и группа «В» – пациенты «промежуточного риска». **Больные старше 15-ти лет** выделяются в отдельную терапевтическую группу «С» (Табл. 2).
- Пациенты с ОЛЛ из В-клеток-предшественников всех терапевтических групп («А», «В», «С», «D1», «D2», «1221-SR», «1221-IR») при отсутствии ремиссии на 36 день терапии переводятся в группу высокого риска (группа «Е»).

Пациенты с **Т-ОЛЛ** **независимо от возраста** разделяются на 3 терапевтические группы (низкого, промежуточного и высокого риска). Стратификация производится на основании инициальных данных, экспрессии CD1a на бластных клетках и ответа на 8, 15 и 36 день терапии. Для каждой группы («Т-LR», «Т-IR», «Т-HR») предусмотрена своя линия терапии.

**СТРАТИФИКАЦИЯ НА ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ГРУППЫ В ИССЛЕДОВАНИИ ALL-MB 2015**

**Таблица 2.** ОЛЛ из В-клеток-предшественников

Критерии \ Группы	Группа А	Группа В	Группа С	Группа D1	Группа D2	Группа 1221-SR	Группа 1221-IR	Группа Е
Возраст	<15 лет	<15 лет	≥15<50 лет	≥1<50 лет	≥1<50 лет	≥1<50 лет	≥1<50 лет	При отсутствии ремиссии на 36 день остальные критерии не имеют значения
Лейкоциты	<30×10 <sup>9</sup> /л	≥30<100×10 <sup>9</sup> /л*	<100×10 <sup>9</sup> /л	≥100×10 <sup>9</sup> /л	Любые	<30×10 <sup>9</sup> /л	≥30×10 <sup>9</sup> /л*	
Селезенка	<4	≥4*	любой размер	любой размер	любой размер	<4	≥4*	
ЦНС	I/II	I/II III*	I/II/III	I/II/III	I/II/III	I/II	I/II III*	
t(12;21)	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Да	Да	
t(4;11)	Нет	Нет	Нет	Нет	Да	Нет	Нет	
36 день	ремиссия	ремиссия	ремиссия	ремиссия	ремиссия	ремиссия	ремиссия	Нет
Выполнимость критериев	Все критерии обязательны	Хотя бы один из критериев * + все остальные	Все критерии обязательны	Все критерии обязательны	Все критерии обязательны	Все критерии обязательны	Хотя бы один из критериев * + все остальные	

**Таблица 3.** Т-ОЛЛ CD1a<sup>+</sup> (≥1 года и <50 лет)

Критерии \ Группы	Группа T-LR	Группа T-IR	Группа T-HR
Лейкоциты	<500×10 <sup>9</sup> /л	≥500×10 <sup>9</sup> /л*	При отсутствии ремиссии на 36 день остальные критерии не имеют значения
8 день	<1000 бл.кп./мкл	≥1000 бл.кп./мкл*	
15 день	<30%	≥30%*	
36 день	ремиссия	ремиссия	нет
Выполнимость критериев	Все критерии обязательны	Хотя бы один из критериев * + все остальные	

**Таблица 4.** Т-ОЛЛ CD1a<sup>-</sup> (≥1 года и <50 лет)

Критерии \ Группы	Группа T-LR	Группа T-IR	Группа T-HR
Имунофенотип	T-II	T-I/IV*	При отсутствии ремиссии на 36 день или ≥30% в КМ на 15 день остальные критерии не имеют значения
Селезенка	<4	≥4*	
Лейкоциты	<500×10 <sup>9</sup> /л	≥500×10 <sup>9</sup> /л*	
ЦНС	I/II	I/II III*	
8 день	<1000 бл.кп./мкл	≥1000 бл.кп./мкл*	
15 день	<10%	<30%	≥30%*
36 день	ремиссия	ремиссия	Нет*
Комментарии	Все критерии обязательны	Хотя бы один из критериев * + все остальные	Достаточно одного критерия *

**Таблица 5.** Ph<sup>+</sup> ОЛЛ (≥1 года и <50 лет)

Критерии \ Группы	Группа F
Ph+/t(9;22)/BCR-ABL	Да

### **4.3 Терапевтические планы**

#### **4.3.1. Терапевтические планы для групп «А», «В» и «1221»**

Общие терапевтические планы для этих групп представлены на рис. 9 и 10. Основной терапевтической идеей в этих группах является проверка прерывистого лечения дексаметазоном в индукции с целью снижения токсичности.

Пациенты групп «А», «В», «1221-SR», «1221-IR» получают индукцию, три консолидации и поддерживающую терапию. Пациенты группы «В» в возрасте 10 лет и старше получают дополнительно краниальное облучение в дозе 12 Гр.

Терапия группы «1221-SR» практически не отличается от таковой в группе «А», а «1221-IR» – от таковой в группе «В». Единственным отличием является то, что никто из пациентов группы «1221» не получает краниальное облучение.

#### **4.3.2. Рандомизация в группах «А», «В» и «1221»**

Таким образом, пациенты групп «А», «В», «1221-SR», «1221-IR» рандомизируются на два различных режима использования дексаметазона в индукции:

- «непрерывный прием DEXA в дозе 6 мг/м<sup>2</sup> (24 дня полной дозы)» – контрольный рукав
- «интермиттирующий прием DEXA в дозе 6 мг/м<sup>2</sup> (2 блока – 10 и 7 дней, перерыв – 7 дней)» – исследуемый рукав

В остальном терапия индукции идентична (в рамках своей терапевтической группы). Все пациенты получают введение PEG-аспарагиназы на 3 день терапии в дозе 1000 ЕД/м<sup>2</sup> в/в капельно за 1 час.

#### **4.3.3. Терапевтический план для группы «С»**

Общий терапевтический план для этой группы представлен на рис. 11 и основан на концепции терапии больных группы промежуточного риска исследования ALL-MB 2008. Одной из терапевтических идей в этой группе больных является применение E. Coli аспарагиназы в дозе 5 000 ЕД (а не 10 000 ЕД), но в течение не 18, а 36 недель. Таким образом, кумулятивная доза E. Coli аспарагиназы соответствует таковой для больных промежуточного риска исследований ALL-MB 2002 и ALL-MB 2008. Поэтому пациенты группы «С» после индукции получают 6 консолидаций с общим количеством 36 введений E. Coli аспарагиназы и поддерживающую терапию. Пациенты этой группы при отсутствии инициального поражения ЦНС не облучаются.

#### **4.3.4. Рандомизация в группе «С»**

Пациенты рандомизируются перед началом индукции на два различных режима терапии глюкокортикостероидами (ГКС):

- «дексаметазон» с использованием дексаметазона в качестве базового ГКС – контрольный рукав
- «метилпреднизолон» с использованием метилпреднизолона в качестве базового ГКС – исследуемый рукав

Рандомизированные пациенты получают «выпавший» тип ГКС на протяжении всей терапии (индукция, реиндукции на консолидации и поддерживающей терапии).

#### **4.3.5. Терапевтический план для группы «D»**

Общий терапевтический план для этой группы представлен на рис. 12. Основной терапевтической идеей является применение бортезомиба в реиндукциях во время консолидации с целью уменьшения количества рецидивов. Все больные должны получать ПЭГ-аспарагиназу на 5-е сутки индукции (но не на 3-и, учитывая, как правило, большую массу опухоли)

Пациенты группы «D» получают индукцию, консолидацию 1, консолидацию 2, консолидацию 3, краниальное облучение в дозе 12 Гр и поддерживающую терапию.

#### **4.3.6. Рандомизация в группе «D»**

Пациенты группы «D1» рандомизируются один раз – перед началом консолидации 1 на два рукава:

- «BTZ+» с использованием бортезомиба в консолидациях 1,2,3 (в терапии реиндукции) – исследуемый рукав
- «BTZ-» без использования бортезомиба – контрольный рукав

Пациенты группы «D2» не рандомизируются и получают терапию с включением бортезомиба.

#### **4.3.7. Терапевтические планы для групп «T-LR» и «T-IR»**

Общие терапевтические планы для этих групп представлены на рис. 13.

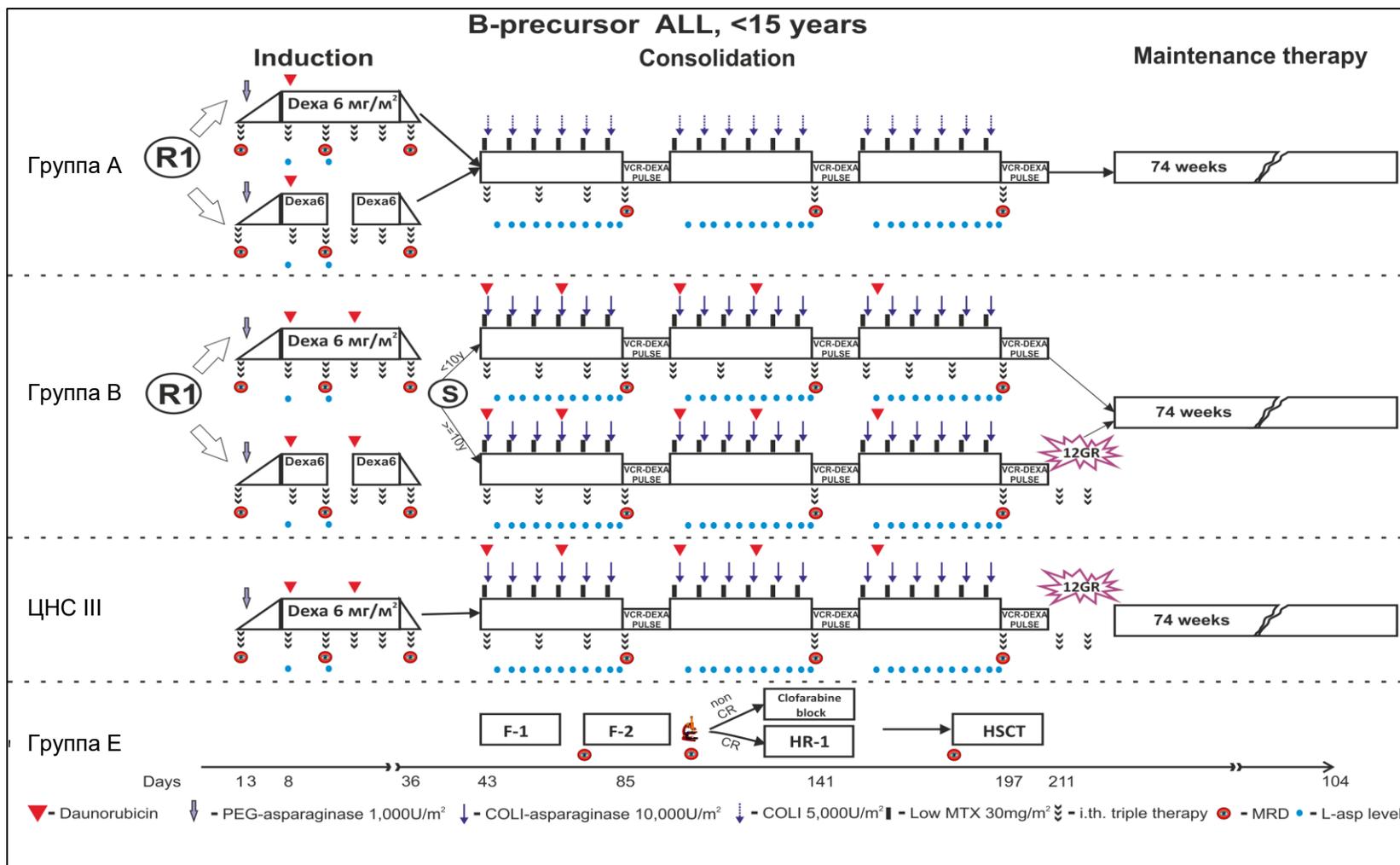
Основной научно-клинической задачей в подгруппе больных с Т-клеточным лейкозом низкого риска (T-LR) является проверка возможности уменьшения рецидивов путём использования идарубицина (IDA) вместо даунорубицина (DNR) в соотношении доз IDA:DNR > 1:5.

Основной терапевтической идеей в подгруппе больных с Т-клеточным лейкозом промежуточного риска (T-IR) является попытка улучшения выживаемости путём применения циклофосфана и цитарабина в формате 2-ой фазы протокола 1 исследований BFM.

Пациенты групп «T-LR» и «T-IR» получают индукцию, консолидацию 1, консолидацию 2, консолидацию 3 и поддерживающую терапию. Пациенты этих групп при отсутствии инициального поражения ЦНС не облучаются.

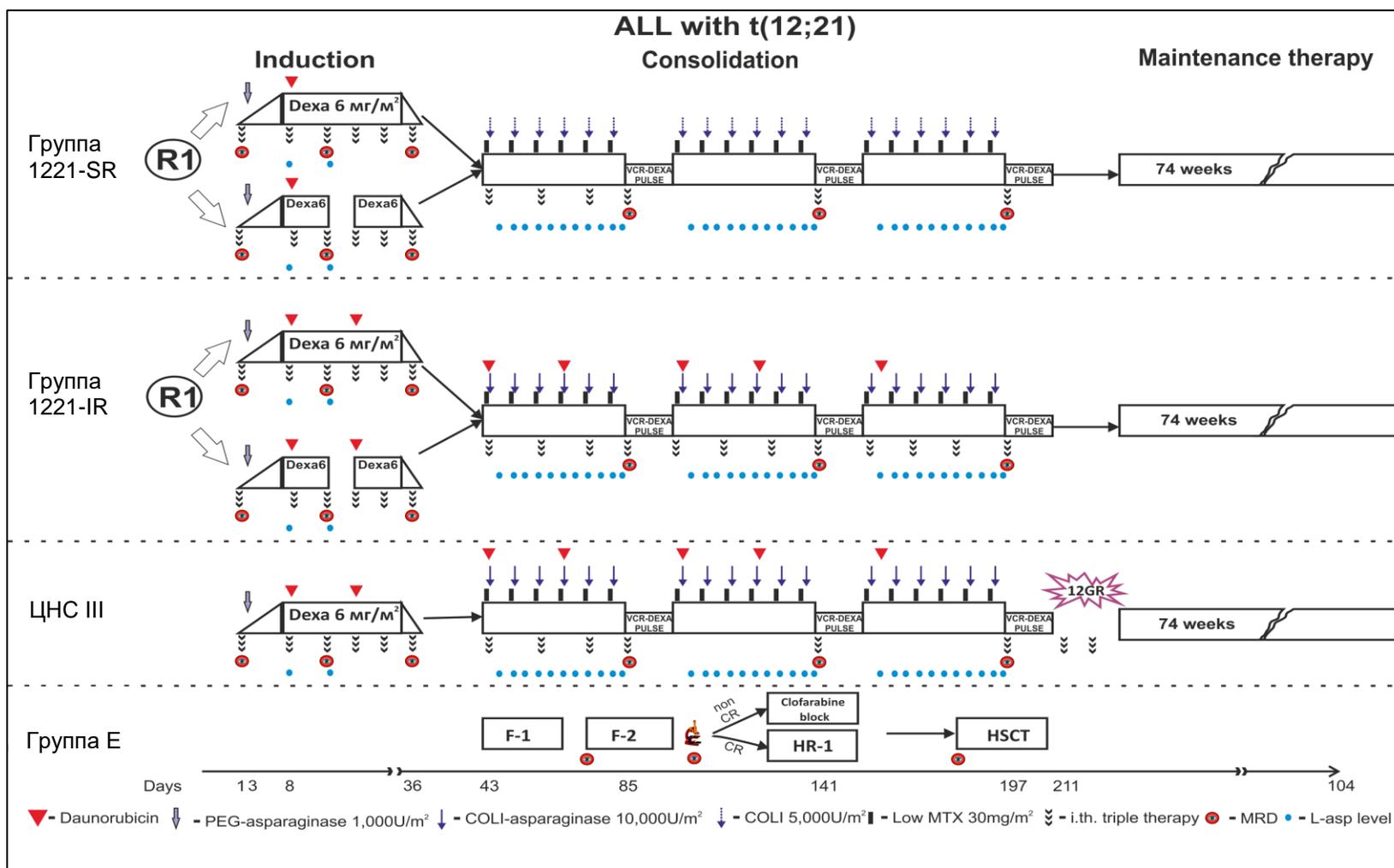
Пациенты с CD1a+ T-ОЛЛ, относившиеся инициально к группе «T-LR», при плохом ответе на 8 день терапии ( $\geq 1000$  бластных клеток/мкл периферической крови) или при плохом ответе на 15 день ( $\geq 30\%$  бластных клеток в костном мозге) переводятся в группу «T-IR» и дальнейшую терапию получают согласно ее терапевтическому плану. При отсутствии ремиссии на 36 день терапии, эти пациенты переводятся в группу «T-HR».

Пациенты с CD1a- T-ОЛЛ, относившиеся инициально к группе «T-LR», при плохом ответе на 8 день терапии ( $\geq 1000$  бластных клеток/мкл периферической крови) или при наличии на 15 день  $\geq 10\% < 30\%$  бластных клеток в костном мозге переводятся в группу «T-IR» и дальнейшую терапию получают согласно ее терапевтическому плану. При наличии на 15 день  $\geq 30\%$  бластных клеток в костном мозге или при отсутствии ремиссии на 36 день терапии, эти пациенты переводятся в группу «T-HR».



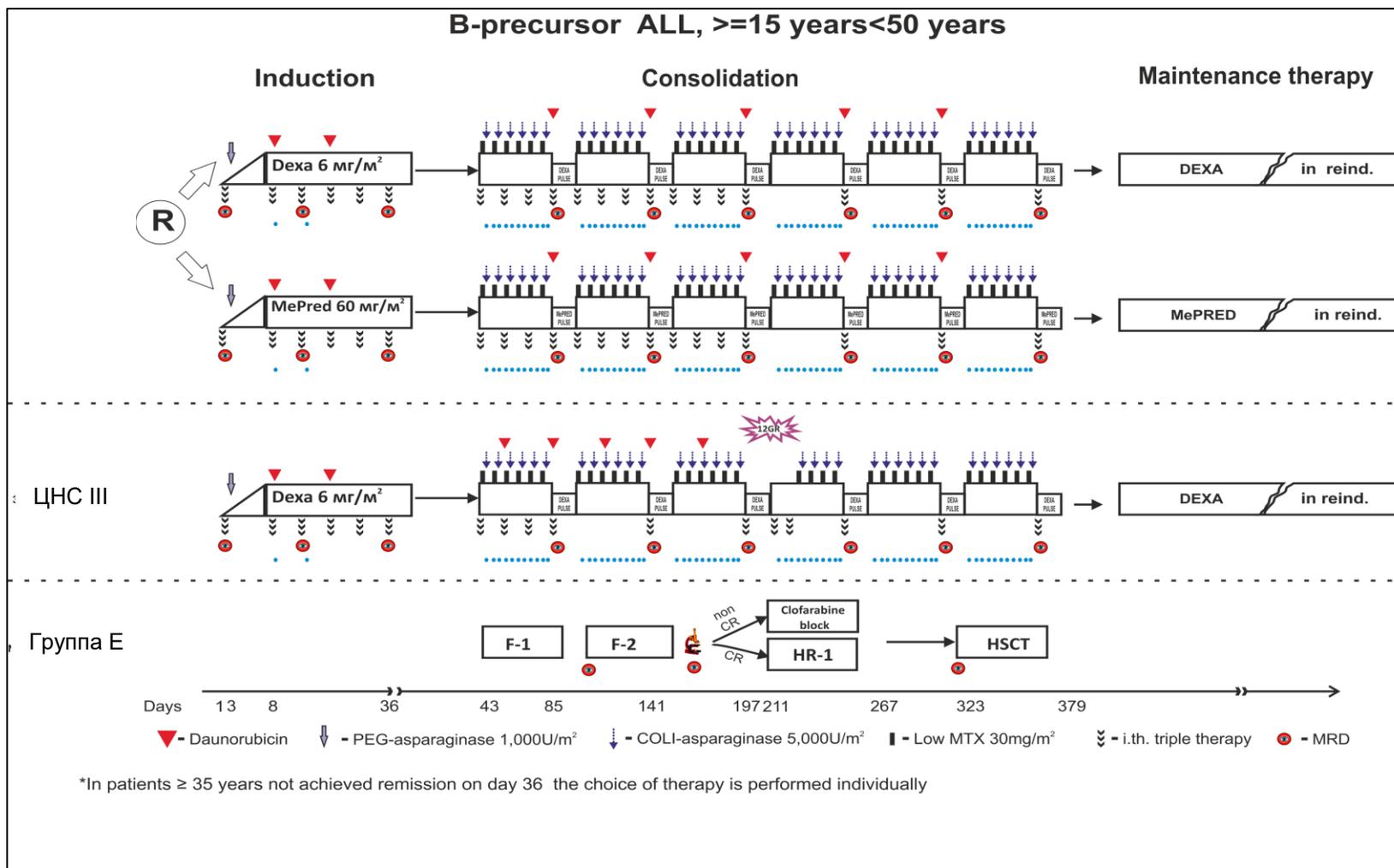
**Критерии включения:** К группам «А» и «В» относятся пациенты с ОЛЛ из В-клеток-предшественников в возрасте  $\geq 1$  года и  $\leq 15$  лет, если у них нет транслокаций t(4;11), t(9;22), t(12;21); нет инициального поражения ЦНС; ремиссия достигнута к 36 дню терапии. Конкретный случай относится именно к группе «А», если инициальный лейкоцитоз менее 30 000/мкл и размеры селезенки менее 4 см. Если инициальный лейкоцитоз 30 000/мкл и более **или** размеры селезенки 4 см и более, пациент стратифицируется в группу «В». Пациенты с **инициальным поражением ЦНС** получают лечение по отдельной ветви протокола. При отсутствии ремиссии на 36 день терапии пациенты переводятся в группу «Е».

**Рисунок 9.** Общий терапевтический план для групп «А» и «В».



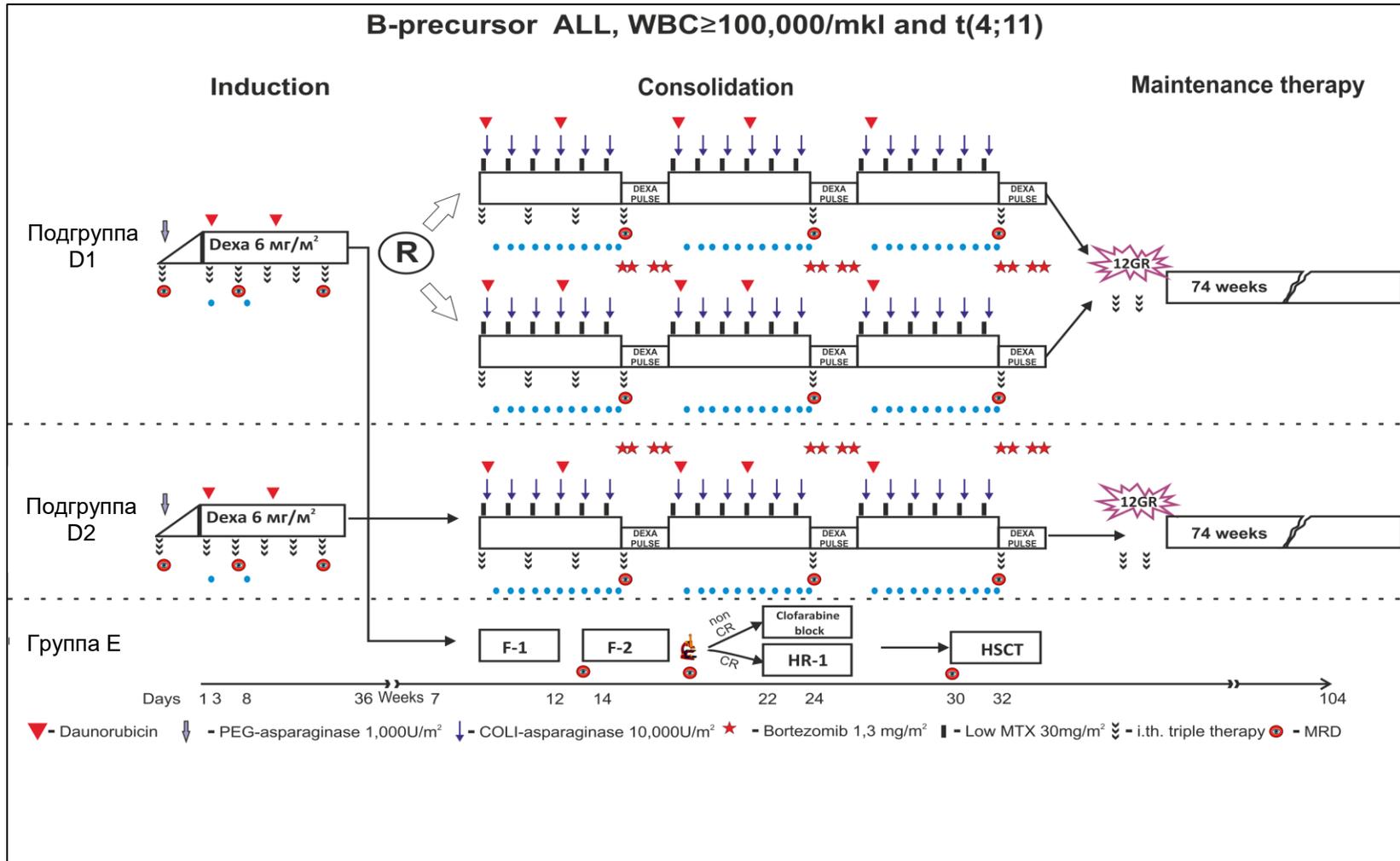
**Критерии включения:** К группам «1221» относятся пациенты с ОЛЛ из В-клеток-предшественников в возрасте  $\geq 1$  года и  $< 50$  лет, если у них выявлена транслокация t(12;21); ремиссия достигнута к 36 дню терапии. Конкретный случай относится **к группе «1221-SR»**, если инициальный лейкоцитоз менее 30 000/мкл **и** размеры селезенки менее 4 см **и** нет инициального поражения ЦНС. Если инициальный лейкоцитоз 30 000/мкл и более **или** размеры селезенки 4 см и более, пациент стратифицируется **в группу «1221-IR»**. Пациенты с **инициальным поражением ЦНС** получают лечение по отдельной ветви протокола. При отсутствии ремиссии на 36 день терапии пациенты переводятся **в группу «E»**.

**Рисунок 10.** Общий терапевтический план для групп «1212-SR» и «1221-IR».



**Критерии включения:** К группе «С» относятся пациенты с ОЛЛ из В-клеток-предшественников в возрасте  $\geq 15$  года и <50 лет, если у них нет транслокаций t(4;11), t(9;22), t(12;21); инициальный лейкоцитоз менее 100 000/мкл; ремиссия достигнута к 36 дню терапии. Пациенты с **инициальным поражением ЦНС** получают лечение по отдельной ветви протокола. При отсутствии ремиссии на 36 день терапии пациенты переводятся **в группу «Е»**.

**Рисунок 11.** Общий терапевтический план для группы «С».



**Критерии включения:** К группе «D» относятся пациенты с ОЛЛ из В-клеток-предшественников в возрасте  $\geq 1$  года и  $< 50$  лет, если у них нет транслокаций t(9;22), t(12;21); ремиссия достигнута к 36 дню терапии. **К подгруппе «D2»** относятся пациенты с наличием транслокации t(4;11). **К подгруппе «D1»** относятся пациенты, если у них нет транслокации t(4;11) и **и** инициальный лейкоцитоз 100 000/мкл и более. При отсутствии ремиссии на 36 день терапии пациенты переводятся **в группу «E»**.

**Рисунок 12.** Общий терапевтический план для группы «D».

#### **4.3.8. Рандомизация в группах «T-LR» и «T-IR»**

Пациенты, рандомизируются на 8 день терапии:

В группе «T-LR» на две ветви терапии с различными антрациклинами:

- «даунорубин» с использованием даунорубина в качестве базового антрациклина – контрольный рукав
- «идарубин» с использованием идарубина в качестве базового антрациклина – исследуемый рукав

Рандомизированные пациенты получают «выпавший» тип антрациклинов на протяжении всей терапии (индукция, консолидации).

В группе «T-IR» на различные типы индукционной терапии:

- «protocol 1b-» с получением «стандартной» индукционной терапии – контрольный рукав
- «protocol 1b+» с получением дополнительной 2-й фазы индукционной терапии (Protocol 1b) – исследуемый рукав

#### **4.3.9. Терапевтический план для группы «F»**

Общий терапевтический план для этой группы представлен на рис. 14.

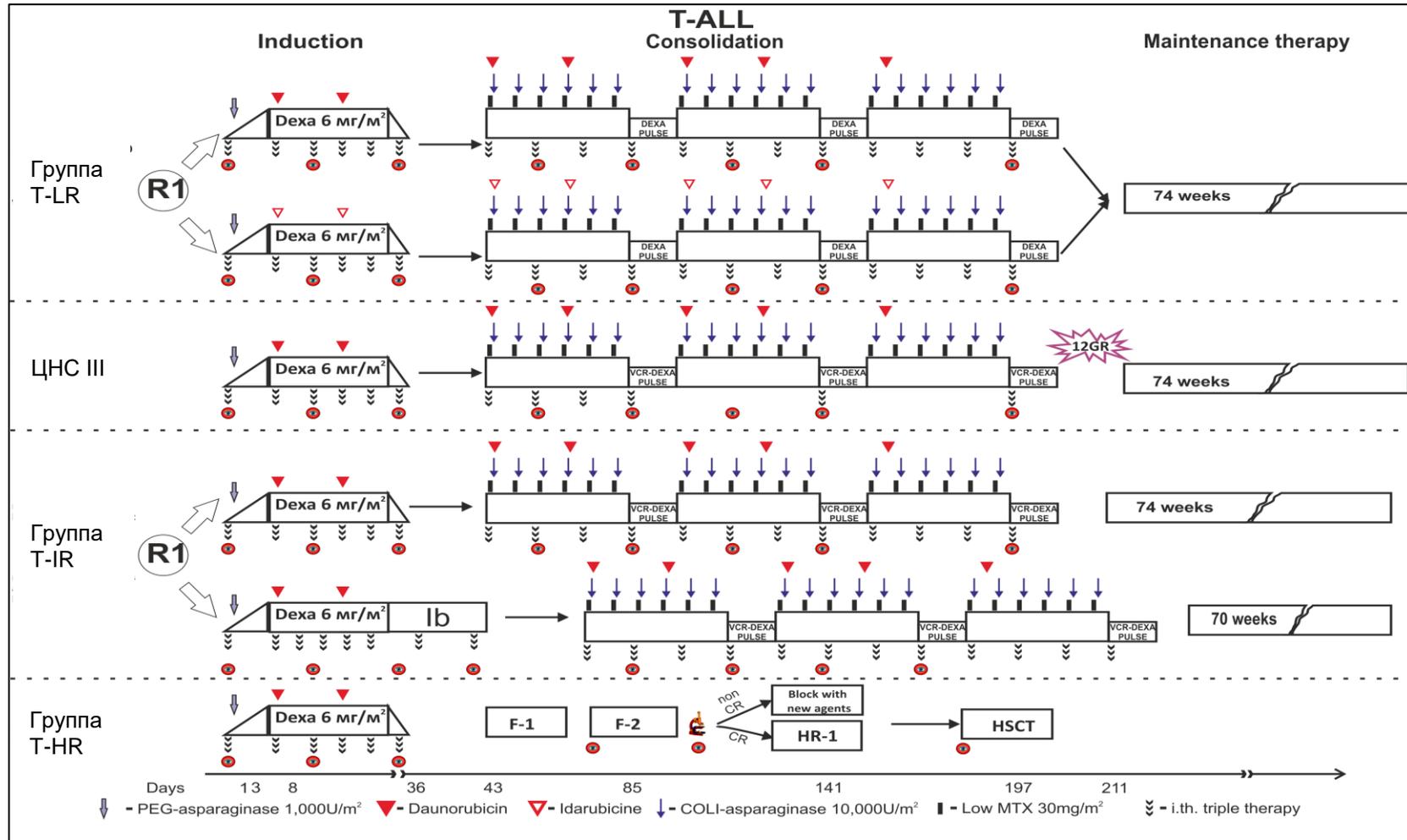
Пациенты группы «F» не рандомизируются и получают индукцию, консолидацию 1, консолидацию 2, консолидацию 3, краниальное облучение в дозе 12 Гр и поддерживающую терапию. Начиная с 15 дня индукции и до конца поддерживающей терапии, пациенты постоянно получают иматиниб в дозе 300 мг/м<sup>2</sup>/сут, если в процессе мониторинга t(9;22) не возникнет необходимости в увеличении дозы иматиниба или в смене препарата на другой ингибитор тирозинкиназы.

Пациенты, не достигшие ремиссии к 36 дню терапии, в дальнейшем получают терапию согласно схеме консолидации 1, продолжая постоянный прием иматиниба в дозе 300 мг/м<sup>2</sup>/сут. Повторная оценка ответа на терапию и статуса ремиссии проводится на 84 день (перед началом реиндукции 1). Если ремиссия достигнута, пациенты продолжают терапию по схеме для пациентов, достигших ремиссии к 36 дню.

Для больных, не достигших ремиссии к 84 дню терапии, предлагается увеличение дозы иматиниба в два раза и они в дальнейшем получают терапию согласно схеме консолидации 2, продолжая постоянный прием иматиниба в дозе 600 мг/м<sup>2</sup>/сут. Повторная оценка ответа на терапию и статуса ремиссии проводится перед началом реиндукции 2.

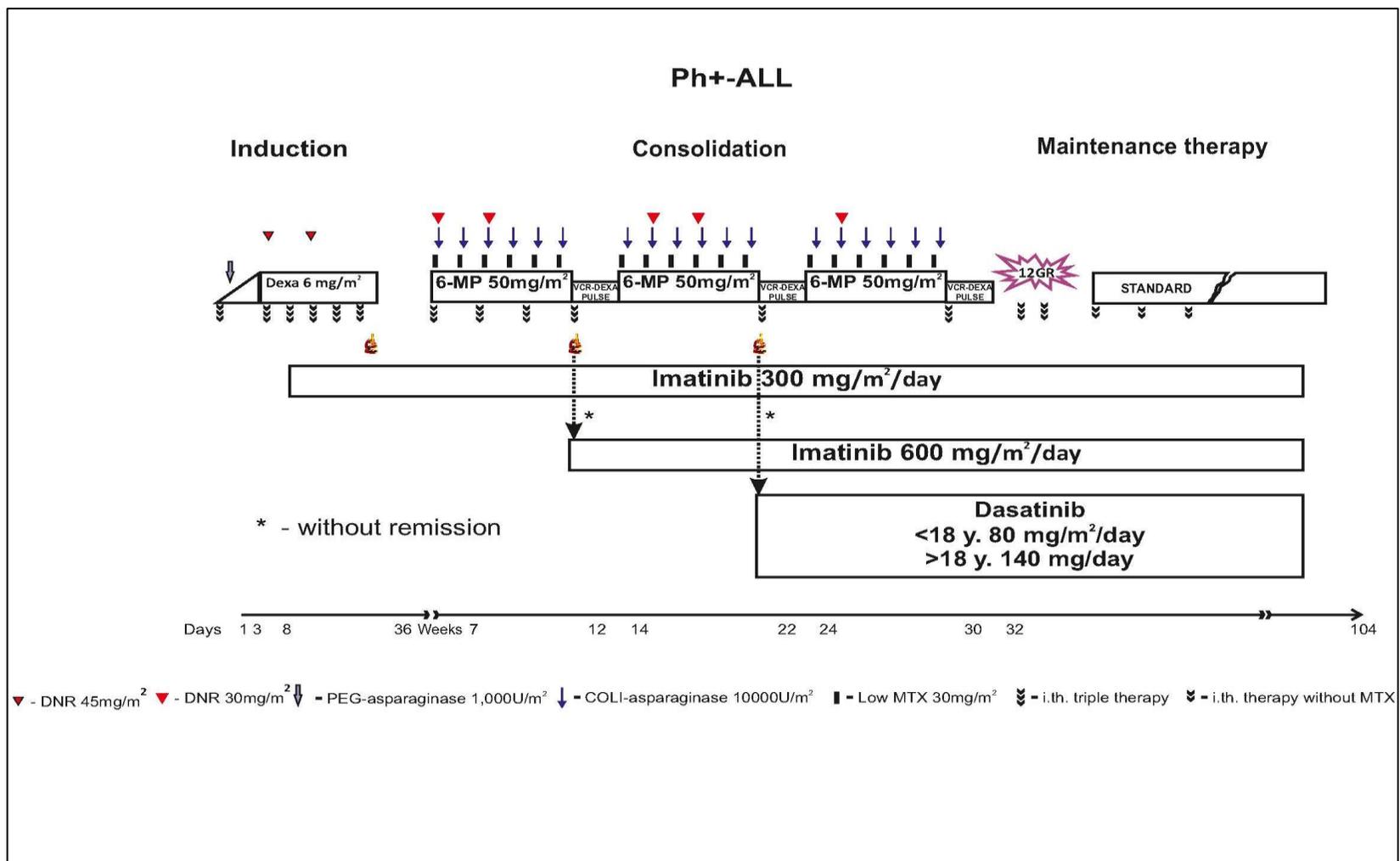
Пациенты, не достигшие ремиссии после консолидации 2, переводятся на Дазатиниб (Dasatinib). Доза дазатиниба составляет 80 мг/м<sup>2</sup>/сут у пациентов младше 18 лет; старше 18 лет – 140 мг/сут. В случае отсутствия ответа на дазатиниб пациент считается «off-study» и его дальнейшая терапия обсуждается индивидуально с руководителем протокола.

Кроме того плохая переносимость иматиниба, даже несмотря на молекулярную ремиссию, также является основанием для замены его на дазатиниб.



**Критерии включения:** К этой группе относятся пациенты с любым типом Т-ОЛЛ в возрасте ≥1 года и <50 лет. Конкретный случай относится к **группе «Т-LR»**, если у него WBC<500 000/мкл и на 8 день <1000/мкл и ремиссия на 36 день и (в случае «CD1+»Т-ОЛЛ) на 15 день <30% или (в случае «CD1а-»Т II-ОЛЛ) селезенка <4 см и ЦНС II/III и на 15 день <10%. К **группе «Т-IR»** относятся пациенты с «CD1+»Т-ОЛЛ и WBC≥500 000/мкл или на 8 день ≥1000/мкл или на 15 день ≥30% и пациенты с «CD1а-»Т-ОЛЛ, имеющие на 15 день <30% и ремиссию на 36 день (исключая пациентов, относящихся к «Т-LR»). Пациенты с **инициальным поражением ЦНС** получают лечение по отдельной ветви протокола. При отсутствии ремиссии на 36 день терапии и пациенты с «CD1а-» Т-ОЛЛ при наличии на 15 день ≥30% переводятся в **группу «Т-HR»**.

**Рисунок 13.** Общий терапевтический план для пациентов с Т-ОЛЛ.



**Критерии включения:** К группе «F» относятся пациенты с Ph+ ОЛЛ в возрасте  $\geq 1$  года и  $< 50$  лет, независимо от наличия/отсутствия других критериев.

**Рисунок 14.** Общий терапевтический план для группы «F».

#### 4.3.10. Терапевтические планы при наличии инициального поражения ЦНС (ЦНС III)

Все пациенты групп «А», «В», «С», «D», «1221», «Т-LR», «Т-IR», «F» при наличии инициального поражения ЦНС (ЦНС III) получают терапию согласно контрольному рукаву (без рандомизации) протокола для соответствующей терапевтической группы с дополнительным проведением краниального облучения в дозе 12 Гр. (см. рис.9-14).

#### 4.3.11. Терапевтические планы пациентов высокого риска (группы «Е» и «Т-HR»)

Пациенты с ОЛЛ из В-клеток-предшественников, относящиеся инициально к терапевтическим группам «А», «В», «С», «D1», «D2», «1221-SR» и «1221-IR», при отсутствии ремиссии на 36 день терапии переводятся в группу «Е» и далее получают терапию, предписанную протоколом для данной терапевтической группы.

Общий терапевтический план для группы «Е» представлен на рис. 15.

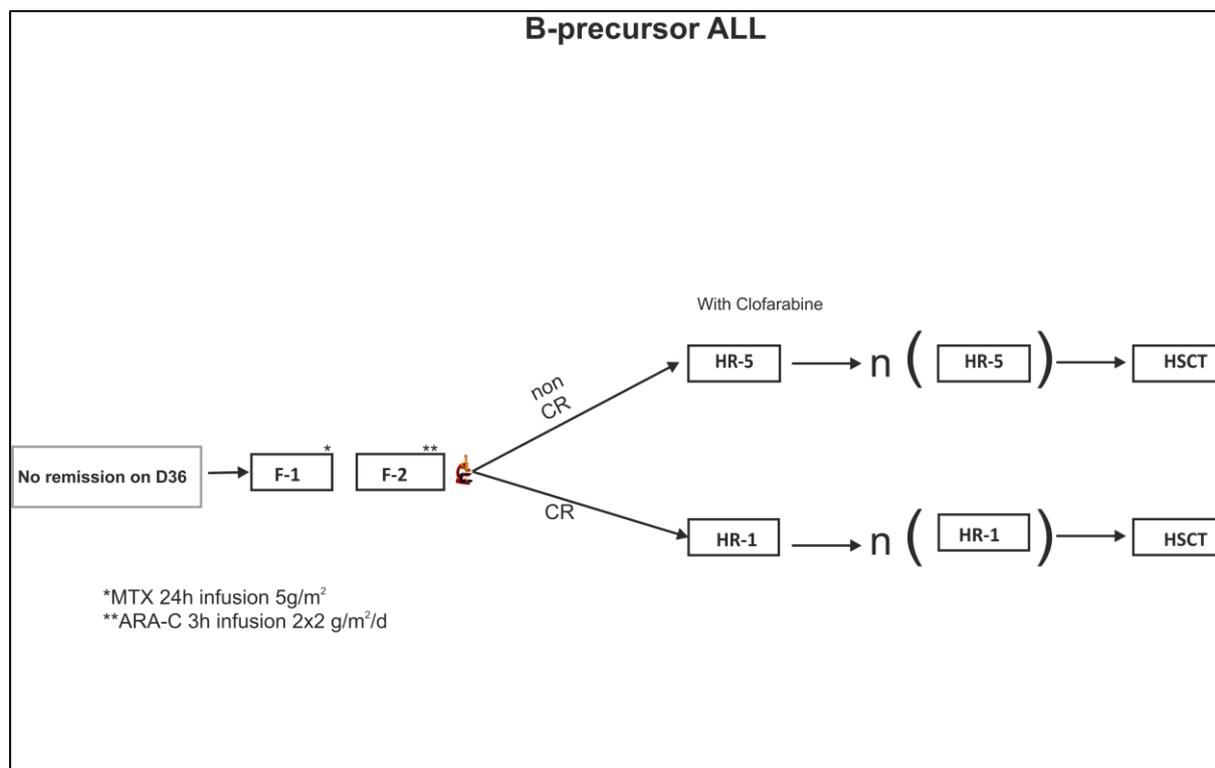
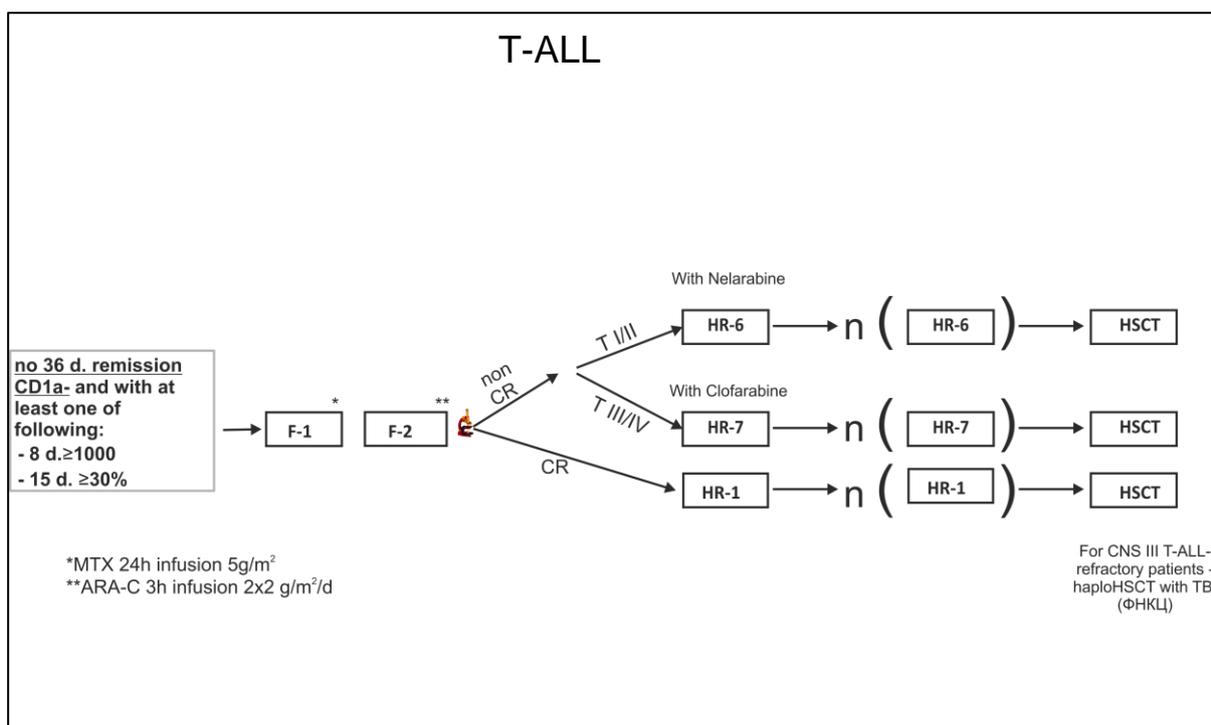


Рисунок 15. Общий терапевтический план для группы «Е».

Пациенты с Т-ОЛЛ, относящиеся инициально к терапевтическим группам «Т-LR» и «Т-IR», при отсутствии ремиссии на 36 день и пациенты с CD1a- Т-ОЛЛ при наличии на 15 день  $\geq 30\%$  бластных клеток в костном мозге переводятся в группу «Т-HR» и далее получают терапию, предписанную протоколом для данной терапевтической группы.

Общий терапевтический план для группы «Т-HR» представлен на рис. 16.



**Рисунок 16.** Общий терапевтический план для группы «Т-НР».

**Пациенты групп «Е» и «Т-НР»** (пациенты высокого риска) по окончании индукции получают блоки ПХТ «F1» и «F2». Далее, в зависимости от статуса ремиссии и иммунологической принадлежности бластных клеток (не-Т-ОЛЛ/Т-ОЛЛ), различные блоки интенсивной химиотерапии, в ряде случаев экспериментальную терапию с включением неларабина (Атрианс, Atriance) или клофарабина (Эволтра, Evoltra). В ряде случаев пациентам группы «Е» может быть предложена терапия препаратом блинатумумаб, представляющим из себя моноклональное биспецифическое антитело анти-CD19. Всем пациентам групп «Е» и «Т-НР» (пациенты высокого риска) после достижения ремиссии в рамках химиотерапии высокого риска в максимально короткие сроки obligatно показана аллогенная ТКМ любого типа (в зависимости от доступности доноров и от технических возможностей). Поэтому всем пациентам этих групп HLA-типирование и инициация поиска HLA-совместимого донора должны проводиться сразу после стратификации пациентов в эту терапевтическую группу.

Для всех больных с первичным рефрактерным Т-ALL (Т-НР) предлагается специальная программа экспериментальной терапии в условиях ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, включающая последовательное и быстрое использование трёх компонентов: вывод в ремиссию различными вариантами HR-блоков, тотальное облучение тела как центральный компонент кондиционирования и гаплотрансплантацию, поскольку на поиск HLA-совместимого донора в этой ситуации, как правило, нет времени.

#### **4.3.12. Пациенты под наблюдением**

У пациентов, находящихся под наблюдением (см. стр. 28) и не подлежащих рандомизации, выбор терапевтического рукава зависит от решения конкретной клиники по согласованию с руководителем протокола.

## 5. УСЛОВИЯ УЧАСТИЯ КЛИНИКИ В КООПЕРАТИВНОМ ИССЛЕДОВАНИИ

- Полное выполнение плана обследования и точная диагностика.
- Своевременная регистрация (в течение первых 2-х суток после поступления) всех пациентов с ОЛЛ.
- Строгое соблюдение санитарно-гигиенических мероприятий (мытьё рук жидким мылом, регулярная смена белья и т.д.).
- Строгое соблюдение основных принципов сопроводительной терапии, изложенных в протоколе.
- Строгое соблюдение химиотерапии ОЛЛ, прописанной в протоколе.
- Постоянная обратная связь с руководителем и координаторами исследования.
- Своевременное предоставление информации, необходимой для анализа результатов исследования.

## 6. РЕГИСТРАЦИЯ ПАЦИЕНТОВ

Все пациенты с ОЛЛ, поступившие в центры, участвующие в исследовании, должны быть немедленно после постановки диагноза (в течение суток) обязательно зарегистрированы кооперативной группой ФНКЦ ДГОИ и с момента регистрации считаются пациентами, включенными в исследование. Пациенты в возрасте до 1 года должны быть зарегистрированы координаторами протокола ALL-MLL-Baby (г. Екатеринбург).

## 7. КРИТЕРИИ ВКЛЮЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ В ИССЛЕДОВАНИЕ ALL-MВ 2015

В данное исследование входят пациенты, страдающие ОЛЛ, который был диагностирован или подтвержден в одной из клиник России, принимающих участие в этом исследовании. При этом для каждого конкретного случая в момент постановки диагноза должны соблюдаться следующие критерии:

- Возраст в момент постановки диагноза от 1 до 50 лет.
- Начало индукционной терапии внутри временного промежутка рекрутационной фазы исследования.
- Диагноз ОЛЛ, доказанный путем морфологического, цитохимического и иммунологического анализа опухолевых клеток костного мозга (см. раздел «Диагностика»). Пациенты со зрелым В-клеточным вариантом лейкемия/лимфома Бёркитта: морфология L3, с-мус, t(8;14), мембранные IgM – исключаются из данного исследования.
- Согласие родителей (опекунов) пациента на лечение в одной из клиник, входящих в настоящее мультицентровое исследование.

В свою очередь все больные, попавшие в исследование, разделяются на протокольные случаи и случаи, находящиеся под наблюдением.

**Пациентами под наблюдением** являются те пациенты программы, для которых верен хотя бы один из ниже перечисленных критериев:

- если ОЛЛ у них – вторая злокачественная опухоль;

- если заболевание представляет собой рецидив ранее не диагностированного и, соответственно, неадекватно леченного ОЛЛ;
- если имеется тяжелое сопутствующее заболевание, которое существенно затрудняет проведение химиотерапии по протоколу (многочисленные пороки развития, пороки сердца, болезни обмена веществ и др.);
- если имеется отсутствие важных исходных данных, необходимых для точного проведения цитостатической терапии в соответствии с конкретным протоколом химиотерапии (дифференциальный диагноз ОЛЛ-ОМЛ невозможен; стратификация в соответствии с терапевтической группой невозможна);
- если больной длительно лечился до этого цитостатическими препаратами;
- если имелись 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, включая изменение протокола врачами без удовлетворительных медицинских обоснований).

**Терапевтическим отклонением** (нарушением) считается:

- отклонение кумулятивной дозы одного или нескольких цитостатиков от должествующей на 20% и более;
- отклонение дозы облучения ЦНС от должествующей на 10% и более;
- увеличение длительности отдельной фазы протокола (индукция, консолидация 1,2 или 3) или суммарной общей продолжительности терапии от должествующей на 20% и более. Однако, любые изменения терапии, обусловленные токсичностью терапии, не являются основанием для исключения больного из исследования и снятия с программы.
- если смерть больного наступила до постановки диагноза ОЛЛ и начала терапии по протоколу.

**Протокольными пациентами** являются все те пациенты, включенные в исследование, у которых ни одного из указанных выше критериев зарегистрировано не было. Наличие **синдрома Дауна** не является основанием для не включения пациента в исследование и при отсутствии других критериев исключения он считается протокольным.

Вне зависимости от того, является ли пациент протокольным или находится под наблюдением, вся необходимая информация о пациенте (см. Приложение «Регистрационные формы») должна своевременно предоставляться в кооперативную группу протокола.

Все пациенты клиник, входящих в мультицентровое исследование, которые соответствуют вышеописанным критериям о включении в исследование, должны быть не позже 2-х суток от момента поступления в клинику (1-х суток от момента постановки диагноза ОЛЛ) зарегистрированы в центральном офисе исследования, находящемся в ФНКЦ ДГОИ. Первичное сообщение может быть передано устно по телефону или по электронной почте (предпочтительнее). В течение 7 дней (до 8 дня терапии) от момента постановки диагноза необходимо заполнить и передать в мультицентровую группу (факс, E-mail) регистрационную форму, с приложением результатов

морфологического, цитохимического анализа и молекулярно-генетического анализа (с указанием лаборатории, проводившей анализ), а также результатов иммунофенотипирования бластных клеток (панель экспрессируемых антигенов и данные с проточного цитометра, на котором проводили анализ) на данного пациента.

## **8. РАНДОМИЗАЦИЯ ПАЦИЕНТОВ**

Рандомизации подлежат только протокольные пациенты. Решение о том, является ли данный пациент протокольным или нет, иными словами – рандомизировать его или нет, принимается руководителем протокола совместно с координатором, статистиком и врачами конкретной клиники. В большинстве терапевтических групп (кроме группы «С») рандомизация проводится после получения результатов молекулярно-генетических исследований и окончательного определения терапевтической группы (но не позднее 8 дня терапии). Пациенты группы «С» рандомизируются сразу после регистрации пациента, до начала индукционной терапии.

Рукава рандомизации в отдельных терапевтических группах см. на рис. 9-13 и в описании терапевтических элементов (Главы 15-25).

## **9. ПРЕДСТАВЛЕНИЕ ИНФОРМАЦИИ ПРИ ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ И В ПРОЦЕССЕ ЛЕЧЕНИЯ**

**При регистрации пациента необходимо сообщить** следующие данные: ФИО, дом. адрес, дом. телефон (или любой контактный тел.: родственники, школа, работа родителей и пр.), национальность, дату рождения, дату поступления, дату диагноза, иммунофенотип (для Т-ОЛЛ обязательно указание процента экспрессии CD1a)/FAB/данные цитохимического исследования, уровень инициального лейкоцитоза (максимальное значение), размеры печени и селезенки (в см.), наличие/отсутствие поражения средостения и ЦНС, результаты молекулярно-генетического/цитогенетического исследования.

Если какие-то исследования на момент первого сообщения о пациенте находятся в работе – это не является препятствием для регистрации, их можно сообщить позже. Однако, для проведения рандомизации необходимо точное определение терапевтической группы пациента. Адекватная стратификация возможна только в случае наличия результатов всех проведенных исследований. Поэтому для проведения рандомизации необходимо сообщить все перечисленные выше данные (включая молекулярно-генетическое исследование!).

Если рентгенограмма грудной клетки в норме – можно ее не описывать, но для диагностики поражения переднего средостения необходимо проведение рентгенографии грудной клетки в двух проекциях – прямой и правой боковой, в сомнительных случаях необходимо проводить компьютерную томографию грудной клетки. Все случаи радиологической диагностики поражения переднего средостения при одновременном наличии В-линейной иммунологии подлежат обязательному референсу в Москве.

Даже при отсутствии поражения ЦНС необходимо полное описание ликворограммы и цитопрепарата с подсчетом клеток. Цитопрепараты ликвора должны быть отдельно приготовлены для локальной лаборатории и для референтного пересмотра в случае необходимости.

Для большинства клиник предполагается централизованная иммунологическая и молекулярно-генетическая диагностика в ФНКЦ ДГОИ. Однако в тех случаях, когда таковая по каким-либо причинам проводится по месту жительства, то помимо краткого заключения о результатах иммунофенотипирования бластных клеток, необходимо предоставить копию (факс, электронная почта) результатов данного анализа с перечислением всех исследованных антигенов и процента экспрессии, а также файлы с проточного цитометра, на котором проводили анализ, для их заочного референтного пересмотра в центральной лаборатории исследования.

При предоставлении результатов генетического исследования необходимо указывать метод, использованный для диагностики (стандартная цитогенетика, FISH, ПЦР) и лабораторию, проводившую анализ.

**По окончании индукционной терапии (36-38 дни терапии) необходимо сообщить:** даты начала и окончания индукции; количество бластных клеток на 8 день предварительной фазы (абс. кол-во/мкл периферической крови), количество бластных клеток (%) на 15 день индукции в КМ, размеры печени и селезенки (см) на 15 день терапии, количество бластных клеток (%) на 36 день индукции в КМ, наличие/отсутствие инфекционных эпизодов у пациента в течение индукционной терапии.

У **пациентов с Т-ОЛЛ** данные относительно **ответа на 8 и 15 день** терапии должны сообщаться в мультицентровую группу **немедленно** после их получения (т.к. возможно изменение терапевтической группы).

**В случае отсутствия ремиссии у пациента** на 36 день терапии необходимо **немедленно** сообщить об этом в Мультицентровую группу.

Аналогичная информация должна быть предоставлена и у пациентов, находящихся под наблюдением (не рандомизированных).

**В процессе лечения** необходимо своевременно сообщать следующие данные (см. Приложение «регистрационные формы»):

- даты начала и окончания консолидаций, лучевой терапии (если получал) и поддерживающей терапии;
- даты рецидива, смерти, потери из-под наблюдения и другие события (см. «определение событий»);
- Для пациентов групп «Е» и «Т-НР» – дата достижения ремиссии; даты начала и окончания НР-блоков, другой терапии; проводилась ли ТГСК, дата, тип, результат;
- случаи регистрации аллергических реакций на химиопрепараты и изменения протокольной терапии в связи с этим;
- случаи токсических событий (инфекционные эпизоды, неврологические нарушения, нарушения функций печени и почек, осложнения со стороны сердца и лёгких) приведшие к нарушению химиотерапии. Для облегчения регистрации различных токсических событий разработаны специальные регистрационные формы (см. приложение). Условием и важным принципом регистрации токсических событий является проспективное заполнение регистрационной формы. В этом случае потери времени лечащего врача – минимальны и исчисляются несколькими минутами в день.

- случаи изменения терапии по любой причине

## 10. ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ ЭТАП

Диагностический период не должен занимать более 2-х суток и состоит из:

- Первичного осмотра больного с оценкой инфекционного статуса и инфекционного анамнеза, состояния гемодинамики, состояния сознания и неврологического статуса, и, конечно, с описанием патологических изменений, связанных с основным заболеванием.
- Обеспечения венозного доступа и забора крови для исследования основных биохимических показателей и для цитологического анализа
- Рентгенографии грудной клетки в прямой и правой боковой проекции для выявления изменений в переднем средостении и диагностики других патологических изменений в лёгких. В сложных диагностических случаях показано проведение компьютерной томографии.
- Проведения пункции костного мозга и забора костного мозга на цитологическое, цитохимическое, иммунологическое, молекулярно-генетическое исследования и для определения минимальной остаточной болезни (MRD). Правила забора материала для исследования см. «Приложение»
- Проведения люмбальной пункции с забором ликвора для цитологического исследования
- Ультразвукового исследования органов брюшной полости;
- ЭКГ, ЭХО-КГ; ЭЭГ.
- Серологического (вирусологического) исследования: HbS-Ag, anti-HCV, CMV
- Проведения компьютерной томографии или МРТ (предпочтительно) головного мозга с контрастированием и без.
- Коагулологическое обследование см. главу 29.13 (стр.114)

В первые два часа с момента поступления больного с подозрением на ОЛЛ в отделение, перед собственно диагностикой ОЛЛ, должны быть выполнены следующие мероприятия:

- Рентгенография грудной клетки в прямой и правой боковой проекции
- Постановка периферического микрокатетера и обеспечение надёжного венозного доступа через периферическую вену.
- Забор периферической крови для проведения клинического анализа (количество лейкоцитов, тромбоцитов, лейкоцитарная формула) и для определения в экспресс-лаборатории ключевых биохимических показателей (мочевины, креатинина, электролитов, общего белка, билирубина, глюкозы)
- Подключение инфузии из расчёта 3 литра/м<sup>2</sup>, глюкоза: физ. раствор – 1:1, без калия (до получения результатов из экспресс-лаборатории) + сода 7,5% из расчёта 30-60 мл на литр инфузии, и с последующей оценкой диуреза каждые 6 часов непосредственно самим медперсоналом, но не родителями.
- Измерения диуреза каждые 6 часов непосредственно медицинским персоналом с

помощью постоянного сбора мочи в мерные ёмкости (например, флаконы из-под инфузионных растворов), но не родителями, и контроля рН мочи с помощью лакмусовых бумажек.

- При наличии лихорадки, инфекционных очагов – немедленное внутривенное введение двух антибиотиков широкого спектра действия в максимальных разовых дозах с целью предотвращения ранней летальности от септического шока. Как правило, используются пиперациллин (тазоцин, пиприл) или тикарциллин (тиментин) или цефтриаксон (лонгацеф) в сочетании с аминогликозидами типа тобрамицин, нетромицин или амикацин. В случаях выраженной интоксикации, нарушения гемодинамики, поражения лёгких, инфекционных очагов в брюшной полости, необходимым в качестве антибиотиков первой линии является применение карбапенемов (тиенам, меронем) или цефалоспоринов последнего поколения (максипим, фортум). Цефалоспорины ранних поколений, такие как цефамезин, цефазолин или клафоран в силу их узкого спектра действия и недостаточной активности против грамотрицательной флоры и, прежде всего против синегнойной палочки не являются антибиотиками, пригодными для применения у онкогематологических больных. Применение комбинации амоксициллин + гентамицин в качестве антибиотиков первой линии возможно только лишь в случаях неосложнённой инфекции, протекающей без признаков интоксикации и инфекционных очагов и отсутствия предыдущих госпитализаций и инфекционного анамнеза. Окончательное решение о выборе конкретного антибиотика остаётся за лечащим врачом и основывается на данных анамнеза, клинической картине и эпидемиологической ситуации в отделении и, конечно, результатах бактериологических исследований.
- В случае выраженной анемии (Hb<80 г/л; а в случае наличия инфекции, одышки, тахикардии, гипотонии при Hb<100 г/л) – немедленная трансфузия эритроцитарной массы.
- При наличии геморрагического синдрома, и при наличии тромбоцитопении <50×10<sup>9</sup>/л (учитывая необходимость проведения первой люмбальной пункции и, как правило, катетеризации центральной вены уже в ближайшие сутки) – трансфузия тромбоконцентрата, полученного методом цитафереза от одного донора.

## **10.1 Первичный осмотр больного**

Наряду с определением и планированием инициальных диагностических мероприятий должно быть произведено четкое определение тактики и объема сопроводительной терапии.

### **10.1.1 Оценка инфекционного статуса пациента**

В первую очередь необходим сбор эпидемиологического анамнеза семьи: условия проживания, санитарно-гигиенический уровень окружения, наличие хронических инфекционных заболеваний у близких родственников (например, кандидоз у матери, кожные грибковые заболевания, угревая сыпь, состояние полости рта и кишечника контактных лиц). Очень важно уточнить, откуда поступил больной: из дома или из других лечебных учреждений. Если больной в последнее время лечился в других больницах, обязательно нужно выяснить все детали терапии, в особенности противоинфекционной терапии, а также наличие или отсутствие различных лечебно-диагностических манипуляций, таких как катетеризация, наркоз, интубация, ИВЛ. Все

эти манипуляции являются фактором высокого риска по развитию грамтрицательной и грибковой инфекции. Уже просто знание этой информации может определять первую комбинацию антибиотиков. В соответствии с полученной информацией должна быть заполнена специальная регистрационная форма и отправлена в мультицентровую группу.

Должен быть проведён тщательный осмотр кожи и слизистых, перианальной области. Все системы и органы во время этого осмотра должны быть оценены, прежде всего, с точки зрения наличия или отсутствия в них очагов инфекции, так как при получении неблагоприятных данных эпидемиологического анамнеза, а также в случае длительной лихорадки, наличия очагов инфекции и тем более нестабильной гемодинамики, одышки у ребенка антибактериальная терапия должна начинаться немедленно и быть сразу максимально агрессивной. Основная задача такой терапии – снижение ранней летальности путём предупреждения развития септического шока. Выбор первичной комбинации антибиотиков определяется лечащим врачом исходя из конкретной клинической картины с учётом уже хорошо известного мирового опыта лечения инфекций у онкогематологических больных. Помимо выбора первичной комбинации антибиотиков необходимо учитывать вероятность грибковой инфицированности пациента с целью своевременного начала интенсивной противогрибковой терапии (амфотерицин В, вориконазол). Такая тактика позволяет эффективно провести период индукции ремиссии и избежать в дальнейшем перерывов в ПХТ, связанных с инфекционными осложнениями.

**Таким образом, индукционная терапия должна начинаться только тогда, когда у врачей существует уверенность в том, что ребенок контролируется с точки зрения инфекции. Терапия дексаметазоном может быть начата только в случае полного контроля инфекции после адекватной оценки инфекционного статуса (за исключением особых ситуаций с жизнеугрожающими состояниями, связанными с большой массой опухоли и высоким лейкоцитозом).**

Необходимо помнить, что с одной стороны применение дексаметазона нивелирует лихорадку и маскирует течение инфекционного процесса. С другой стороны наши больные поступают в клинику в состоянии стресса, обусловленном инфекцией и лейкоцитарной интоксикацией, у них всегда присутствует в той или иной степени надпочечниковая недостаточность. Поэтому применение дексаметазона или метилпреднизолона приводит к быстрому купированию надпочечниковой недостаточности и улучшает самочувствие пациента, что ведёт к неправильной пропедевтической оценке его состояния врачами и созданию у них иллюзии о купировании инфекционного процесса. Поэтому, в случае, если статус пациента по основному заболеванию не требует экстренного начала химиотерапии (большинство пациентов), начало индукции лучше отложить на 1-3 дня для адекватной оценки состояния больного и проведения необходимых диагностических и лечебных мероприятий для верификации и контроля инфекционного процесса.

В дальнейшем необходим детальный ежедневный осмотр пациента для контроля достаточности антибактериальной, инфузионной и заместительной терапии. Диурез должны контролировать медицинские сестры 4 раза в сутки, оценивая непосредственно объём выделенной мочи. **При оценке диуреза опираться на записи родителей нельзя!!!**

С самого начала необходимо добиться высокого уровня личной гигиены пациента и его родителей. Это требует большого количества времени, терпения и настойчивости со стороны лечащего врача, зав. отделением, старшей медсестры.

Необходимо помнить, что в большинстве случаев неудачи и перерывы в индукционной ПХТ связаны не просто с дефектами сопроводительной терапии, а с нарушением элементарных правил санитарно-эпидемиологического режима и наблюдения за больным, и ведут к ухудшению прогноза долгосрочной выживаемости пациента.

### **10.1.2 Пальпация селезенки**

Опыт исследования ALL-MB 2008 показал, что рутинная пальпация селезенки является простым, но эффективным клиническим параметром стратификации больных на различные терапевтические группы.

Размеры селезенки определяются в момент поступления пациента в клинику и затем ежедневно. Учитывается максимальный размер до начала специфической терапии.

Пальпация селезенки производится методом поверхностной пальпации в положении больного лежа на спине, на кушетке с низким изголовьем, его руки вытянуты вдоль туловища, ноги также вытянуты. Врач сидит справа от больного лицом к нему. Вначале путем перкуссии определяют предполагаемое место нахождения передненижнего края селезенки. Затем приступают к пальпации. Левая рука врача располагается на левой половине грудной клетки больного между VII и X ребрами по подмышечной линии и несколько сдавливает ее, ограничивая движения при дыхании. Правая рука врача со слегка согнутыми пальцами располагается на переднебоковой поверхности брюшной стенки больного у предполагаемого места расположения передненижнего края селезенки. Затем на выдохе правая рука врача слегка вдавливает брюшную стенку; далее в момент вдоха селезенка, смещаясь вниз опускающейся диафрагмой, своим краем упирается в пальцы врача (если она доступна пальпации, и она проводится правильно). Если край селезенки не ощущается, рука врача постепенно смещается в направлении снизу вверх, постепенно приближаясь к краю реберной дуги. Местонахождение нижнего края селезенки отмечается маркером на коже. И затем с помощью сантиметра (обязательно!) измеряется расстояние от края реберной дуги до этой отметки по среднеключичной линии.

Следует помнить, что при длительной и глубокой пальпации, селезенка может рефлекторно сокращаться и ее размеры в таком случае будут определены ошибочно. Поэтому определение размеров селезенки в момент диагностики должно проводиться опытным врачом и достаточно быстро.

## **10.2 Пункция костного мозга**

Костный мозг аспирируется из 3-х – 4-х анатомических точек. Для пункций используются передние и задние гребни крыльев подвздошных костей. Стерильная пункция вследствие высокого риска повреждения органов грудной клетки, в частности сердца с последующей его тампонадой, **ЗАПРЕЩЕНА!** Необходимо приготовить не менее 10-ти мазков костного мозга (из каждой точки) и не менее 3-х из них из каждой точки оставлять неокрашенными в архиве.

В некоторых случаях вследствие выраженной бластной гиперплазии получение костного мозга затруднено, либо очень быстро образуются сгустки. В таких случаях

целесообразна предварительная промывка пункционной иглы раствором антикоагулянта, например, гепарина. Необходимо следить за тем, чтобы мазки не производились из сгустков. Приготовление мазков из сгустков костного мозга бессмысленно вследствие их абсолютной не информативности и приводит к большому количеству артефактов.

В случаях подозрения на метастатический процесс в костном мозге (например, при нейробластоме) рекомендуется делать мазки разной толщины, так как в случаях очень тонких мазков опухолевые клетки могут смещаться в «хвосты», создавая иллюзию отсутствия опухолевого поражения костного мозга.

### 10.3 Первая люмбальная пункция

Первая люмбальная пункция перед началом циторедуктивной фазы должна проводиться только опытным доктором под общим наркозом с целью снижения риска травматичности и механического заноса бластных клеток периферической крови в ЦНС. Она, как правило, является не только диагностической, но и лечебной, так как в подавляющем большинстве случаев диагноз лейкемии очевиден ещё до её проведения.

Точное определение инициального статуса ЦНС возможно только путем анализа цитопрепарата первичного ликвора (до начала терапии стероидами), изготовленного на цитоцентрифуге. Цитопрепараты ликвора необходимо отдельно готовить для локальной лаборатории и отдельно нетронутыми сохранять в архиве, т.к. в случае сомнительных ситуаций может потребоваться их референтный пересмотр.

Терапия ОЛЛ начинается именно с LP. **Инициальный уровень лейкоцитоза при этом не имеет никакого значения и не является противопоказанием для проведения LP.**

**Глубокая тромбоцитопения не должна быть основанием для отказа от проведения люмбальной пункции.** Просто в случае низкого количества тромбоцитов перед проведением люмбальной пункции необходимо проводить заместительные трансфузии тромбоконцентрата, приготовленного с применением современных технологий и полученных от одного донора.

При проведении первой LP критически важны следующие моменты:

- Контроль уровня тромбоцитов и, при необходимости, адекватное замещение тромбоконцентратом (уровень тромбоцитов должен быть не менее 35 000/мкл).
- LP (в особенности первая) должны проводиться исключительно под наркозом (профилактика травматичной люмбальной пункции).
- Первая LP должна проводиться наиболее опытным врачом отделения (профилактика травматичной люмбальной пункции)

Профилактика химического арахноидита, проявляющегося в виде так называемого пункционного синдрома (синдрома раздражения конского хвоста) с нарушением чувствительности, появлением парестезий, нарушением ликвородинамики в нижнем отделе спинного мозга (сухие пункции за счёт склерозирования), иногда и в виде двигательных нарушений (что часто путают с винкристиновой токсичностью) должна проводиться следующим образом:

1. В 1 мл раствора, предназначенного для введения в спинномозговой канал, должно быть не более 2,5 мг метотрексата. Таким образом, общий объем раствора трех препаратов для LP для ребёнка старше 3-х лет не может быть меньше 7,5 мл. При этом крайне желательно использовать уже готовые фармакологические формы метотрексата (Lederle, Ebewe или пр-ва Чехия) и цитозин-арабинозида (Alexan), предназначенные специально для LP. Использование препаратов из флаконов, предназначенных для проведения высокодозной химиотерапии, не рекомендуется из-за большого количества наполнителя (стабилизатора) и связанного с этим повышенного риска развития химического арахноидита. Также не рекомендуется использование стероидных препаратов (преднизолон или дексаметазон) предназначенных для парентерального применения, но не для интратекального введения, в частности отечественного производства, поскольку это связано с повышенным риском химического арахноидита. В качестве стероида с целью профилактики химического арахноидита интратекально может использоваться водорастворимый преднизолон фирмы MERCK, известный под торговым названием Solu-DecortinH®. При этом метотрексат и цитозин-арабинозид могут быть смешаны в одном шприце, но стероиды должны быть приготовлены в отдельном шприце.
2. После LP пациент должен находиться на функциональной кровати в положении Тренделенбурга (с опущенным головным концом) под углом 45° не менее двух часов. Это критически важно для адекватной профилактики нейролейкемии, т.к. при выполнении этого условия концентрация химиопрепаратов в желудочках мозга (которые обычно являются местом реализации нейрорецидива) возрастает в 10 раз и практически сравнивается с концентрацией химиопрепаратов в ликворных пространствах спинного мозга. Затем можно перевести пациента в горизонтальное положение (но без подушки!), в котором больной должен находиться еще около 4-6 часов (профилактика химического арахноидита).

#### 10.4 Определение первичного статуса ЦНС в рамках ALL-MB 2015

- ЦНС 1 – не травматическая пункция (< 10 эритроцитов/мкл), отсутствие бластных клеток
- ЦНС 2 – нетравматическая пункция, <10 WBC/мкл СМЖ, бластные клетки после цитоцентрифугирования
- ЦНС 3 – нетравматическая пункция, >10 WBC/мкл СМЖ, бластные клетки после цитоцентрифугирования
- TLP<sup>+</sup> – травматическая пункция, бластные клетки
- TLP<sup>-</sup> – травматическая пункция, бластные клетки отсутствуют

Обращаем Ваше внимание, что для адекватной стратификации и определения ЦНС статуса пациента необходимо указывать цитоз в СМЖ в мкл (а не в третях и любых других единицах измерения)! Пересчет в единицы СИ необходимо проводить по правилам конкретной лаборатории перед сообщением данных в мультицентровую группу!

Только пациенты со статусом ЦНС 3 рассматриваются как пациенты с **инициальным поражением ЦНС**. Эти пациенты не подлежат рандомизации, для них в

каждой терапевтической группе прописана отдельная линия терапии с включением краниального облучения.

Больные со статусом ЦНС 2, получают терапию согласно терапевтической группе, к которой они относятся по другим критериям, и включаются в рандомизацию.

В случае статуса TLP<sup>+</sup> для больных группы стандартного риска требуется индивидуальное решение совместно с руководителем протокола.

### **10.5. Наркоз и катетеризация центральной вены**

Как правило, наркоз проводится с целью обезболивания для проведения костномозговой, люмбальной пункций и постановки центрального венозного катетера. Он абсолютно показан для этих манипуляций у всех больных независимо от возраста, так как снижает риск травматизации и существенно уменьшает негативное их влияние на психологическое состояние ребёнка. Исключением могут являться случаи, когда наркоз несет в себе опасность для жизни ребенка (например, при большой опухолевой массе в средостении). В этих ситуациях показано экстренное начало предварительной фазы стероидными гормонами с добавлением в случае необходимости 2-х – 3-х введений циклофосфида (200 мг/м<sup>2</sup>). Диагностические мероприятия проводятся через сутки – двое после снятия угрожающих для жизни симптомов компрессии и/или лейкостаза. Во всех таких случаях необходимо советоваться с руководителем протокола.

Накануне проведения катетеризации центральной вены ребёнок должен быть тщательно вымыт в ванне или под душем с применением антибактериального мыла. Примерно за 30-60 минут до начала манипуляции на область катетеризации должны быть наложены тампоны, пропитанные раствором органического йода (браунол, бетаизодон, бетадин и т.д.). Это необходимо для профилактики инфицирования центрального венозного катетера. Должны использоваться только центральные катетеры из нетромбогенных материалов (тефлон) производства известных западных фирм (например, Broviac, Hickmann), для которых предусмотрено длительное время применения у больного (не менее 3-х месяцев) с возможностью туннелирования. Другим принципиальным преимуществом катетеров типа Broviac/Hickman является наличие клеммы, действительно эффективно герметизирующей просвет катетера, что резко увеличивает качество его «промывки» и предотвращает даже малейший заброс крови и формирование биоплёнки. Для облегчения ухода и фиксации катетера следует использовать специальные сетчатые эластичные маечки-безрукавки.

Применение отечественных катетеров из полиэтилена в силу их высокой тромбогенности и риска развития катетерной инфекции запрещается. Длительное использование импортных катетеров типа Certofix Braun, исходно предназначенных для короткого применения (не более 1 месяца) крайне не рекомендуется.

Установка центрального венозного катетера должна производиться только в условиях операционной и наиболее опытным анестезиологом.

Адекватный уход за катетером предполагает постоянный тренинг медперсонала. Основным принципом при этом является выполнение девиза: стерильность, стерильность и ещё раз стерильность. Инфекции и тромбоз являются основными причинами потери катетеров, причём инфекция из внутреннего просвета катетера встречается чаще, чем инфекция места выхода катетера. Ассоциированная с катетером бактериемия – наиболее частое осложнение, встречающееся с частотой 3-9

эпизодов на 1000 дней имплантации катетера. Следовательно, уменьшение риска инфекционных эпизодов является наиболее важной проблемой для уменьшения индивидуальных последствий применения катетеров для больных (в том числе летальности и эндокардита), а также стоимости лечения.

Одним из эффективных подходов в профилактике катетерных инфекций является использование природной аминокислоты циклотауролидина при закрытии катетера после промывки (так называемый формат «Antibiotic lock»). Циклотауролидин цитрат, содержащий гепарин, является оптимальным средством уменьшения риска катетер-ассоциированных инфекций, поскольку обладает антимикробной активностью. Он обеспечивает проходимость катетера за счет 4% цитрата и гепарина (100 МЕ/мл). Циклотауролидин оказывает своё антимикробное действие за счет связывания метильной группы, находящейся в положении C-1, с нуклеофильными центрами микробных молекул и таким образом обеспечивает широкий спектр активности в отношении бактерий и грибов, включая мультирезистентные штаммы, такие как MRSA, VRE и *Mycobacterium chelonae*. Он не обладает системной токсичностью и, при попадании в кровяное русло, быстро подвергается деградации до физиологической аминокислоты таурина.

Поэтому циклотауролидин-Нер100 может использоваться в качестве стандартной «заглушки» для катетера, с целью снижения риска инфекции и обеспечения проходимости катетера, в случае, если устройство для сосудистого доступа не планируют использовать в течение 4 часов.

#### **Смена катетера по леске запрещается.**

### **10.6. Морфологическая диагностика острого лимфобластного лейкоза**

Диагноз ОЛЛ ставится при наличии более 25% бластных клеток в костном мозге на основании их морфологического и цитохимического исследования.

- Морфологическая диагностика. При ОЛЛ, согласно Франко-Американо-Британской системе классификации (FAB), бластные клетки имеют морфологию L1 или L2. **L3 морфологию имеют клетки лимфомы/лейкемии Беркитта, и такие пациенты рандомизации и лечению по протоколу ALL-MB 2015 не подлежат!** Другими важными дифференциально-диагностическими признаками лимфомы/лейкемии Беркитта являются экспрессия типичных маркеров – поверхностных иммуноглобулинов на бластных клетках и обнаружение хромосомных транслокаций t(8;14)/C-мус, t(8;22), t(2;8).
- Цитохимическое исследование является необходимым для дифференциальной диагностики острой лимфобластной и острой миелоидной форм лейкомии. Причём необходима постановка всех ключевых цитохимических реакций: окраска мазков на миелопероксидазу, гликоген (PAS), α-нафтилацетатэстеразу (неспецифическую эстеразу) с тестом на ингибирование фторидом натрия.
- В исследовании ALL-MB 2015 **проведение иммунофенотипического исследования является обязательным и необходимо для точной диагностики иммунологического варианта ОЛЛ и точной стратификации.** Панель антигенов должна быть максимально полной, с обязательным включением ключевого маркера для стратификации пациентов с Т-ОЛЛ – CD1a.

- **Молекулярно-генетическое исследование с определением значимых транслокаций t(9;22), t(4;11), t(12;21) является обязательным и необходимо для точной стратификации.**

#### **10.7. Проведение инициального иммунофенотипирования**

В рамках протокола ALL-MB 2015 иммунофенотипирование для подавляющего большинства пациентов будет проводиться в ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. Также данное исследование будут проводить лаборатории в Санкт-Петербурге, Минске и Екатеринбурге. Работа всех лабораторий будет организована в соответствии со стандартами, принятыми в группе Москва-Берлин (см. приложение). Центры-участники исследования должны в обязательном порядке направлять диагностический материал в одну из вышеуказанных лабораторий. Исследование, проведенное в других лабораториях, будет считаться невыполненным.

Порядок направления материала в лабораторию иммунофенотипирования ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева см. «Приложение»

#### **10.8. Проведение молекулярно-генетического исследования**

Цитогенетическое и молекулярно-генетическое исследование в рамках протокола ALL-MB 2015 включает четыре основных направления:

1. Определение основных, стратифицирующих транслокаций.

Для стратификации на группы риска необходимо определять в момент диагностики заболевания (первые 5-7 дней) наличие следующих транслокаций: t(9;22), t(4;11), t(12;21).

Методы определения: FISH или PCR, в совокупности с кариотипированием. Если лаборатория не может обеспечить исследование методом FISH или RT-PCR, то материал должен быть направлен в лабораторию цитогенетики и молекулярной генетики ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева (Порядок направления материала см. «Приложение»).

2. Дальнейшее цитогенетическое (кариотипирование, FISH) исследование направлено на выявление других хромосомных перестроек, которые имеют определенное прогностическое значение согласно данным других исследовательских групп, а так же редких перестроек (гипоплоидный кариотип, внутривхромосомная амплификация хромосомы 21 – iAMP21, t(1;19), перестройки гена *MLL*, *IgH*, *CRLF2*, *ABL1*, *PDGFRb*, *JAK2*). Учитывая важность выявления новых молекулярно-биологических маркеров плохого прогноза для определения их места в протоколе ALL-MB 2015, будет проводиться также исследование делеций гена *IKZF1* и ряда других при В-линейных ОЛЛ и расширенного спектра мутаций при Т-линейных ОЛЛ.

Исследования проводятся в трех центрах:

- Лаборатория цитогенетики и молекулярной генетики ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, Москва (принимает материал из регионов),
- Лаборатория Центра детской онкологии и гематологии ГБУЗ СО Областная детская клиническая больница №1, Екатеринбург (Цаур Г.А.) (обследует пациентов из своих отделений и по договорам)

- Лаборатория трансплантологии и молекулярной гематологии (Бархатов И.М.), Санкт-Петербург (обследует пациентов из своих отделений и по договорам)

Лаборатория цитогенетики и диагностики генетических заболеваний (Гиндина Т.Л., Мамаев Н.Н.) (обследует пациентов из своих отделений и по договорам) «НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой», Санкт-Петербург

Молекулярно-биологические исследования при Т-линейных ОЛЛ проводятся только в лаборатории цитогенетики и молекулярной генетики ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева

Результаты этих исследований имеют исключительно научное значение и не предназначены для принятия клинических решений.

3. Исследование минимальной остаточной болезни (MRD). В рамках протокола для ограниченной группы больных из оговоренных клиник (300-350 больных в год) будет проводиться исследование минимальной остаточной болезни методом определения перестроек тяжелых цепей иммуноглобулинов и Т-клеточного рецептора и/или путем определения аберрантного иммунофенотипа методом проточной цитометрии. Эта работа должна быть еще предварительно одобрена и профинансирована одним из благотворительных фондов или фондов, созданных для поддержки научных исследований.

Исследование проводится в указанные в протоколе точки – одна первичная и 5 последующих. Для исследования необходимо достаточное количество материала взятого в пробирку с ЭДТА (см. Приложение).

Параллельно для ОЛЛ с перестройками гена TLX3, t(12;21), перестройками гена MLL будет проводиться исследование MRD методом RT-PCR для выявления транслокаций.

4. Для пациентов с BCR/ABL позитивным ОЛЛ мониторинг транскрипта BCR/ABL проводится в указанные в протоколе точки методом RT-PCR (в одной из указанных выше лабораторий, в основном в лаборатории молекулярной биологии ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева).

Материал от всех пациентов (при первичной диагностике, исследовании MRD и в рецидиве заболевания) по возможности максимально закладывается на хранение в «Tumor bank» (клетки, ДНК, РНК, цитогенетические осадки) для проведения дальнейших исследований. (См. Приложение)

#### **10.9. Определение минимальной резидуальной болезни (MRD) в исследовании ALL-MB 2015**

Больным из клиник, участвующих в проекте MRD, проводится исследование минимальной резидуальной болезни (MRD): перед началом протокола, на 15 и 36 день индукции, в первый день реиндукций каждой консолидации. У пациентов с Т-ОЛЛ (группы «Т-LR» и «Т-IR») дополнительно MRD определяется на 3-й неделе консолидации 1 и 2. У пациентов группы «Т-IR», рандомизированных на рукав «protocol Ib+», MRD дополнительно определяется по окончании «фазы Ib».

Результаты этих исследований имеют исключительно научное значение и не предназначены для принятия клинических решений.

#### 10.10. Определение активности аспарагиназы в исследовании ALL-MB 2015

У всех больных должен производиться забор крови на исследование активности аспарагиназы в сыворотке:

- На индукции: перед введением PEG-ASP, на 7 и 14 дни после введения
- На консолидациях: непосредственно перед каждым введением E. Coli L-asp, на 3-й день после введения, на 7 день после введения 6-й аспарагиназы на консолидациях 1, 2 и 3 (см. приложение «Мониторинг активности аспарагиназы»).

Результаты этих исследований имеют исключительно научное значение и не предназначены для принятия клинических решений, за исключением случаев токсичности, связанной с применением аспарагиназы. В этих случаях (токсичности) эти данные могут быть использованы для изменения режима дозирования препаратов аспарагиназы (после консультации руководителя исследования!).

## 11. ОПИСАНИЕ ТЕРАПИИ ALL-MВ 2015

### 11.1. Общие положения терапии

1. При подозрении на ОЛЛ необходимо наладить надежный центральный или периферический венозный доступ и сразу начать инфузионную терапию из расчета 3 литра на квадратный метр поверхности тела в сутки (р-р глюкозы 5%:физ. р-р = 1:1). При этом **СРАЗУ** необходим контроль диуреза с определением рН каждой порции мочи. Параллельно должна быть проведена коррекция электролитов, обязательно определение общего белка, мочевины, креатинина. Применение специфической терапии без надежного венозного доступа, постоянной круглосуточной инфузии с контролем диуреза и биохимических показателей является абсолютно недопустимым.
2. Во время проведения индукционной фазы лечения перерывы и временные сдвиги в терапии допустимы только в исключительных случаях или после консультации с руководителем Протокола. Лейкопения (агранулоцитоз) и/или тромбоцитопения сами по себе не являются достаточным основанием для прерывания химиотерапии в периоде индукции.
3. Ключевым моментом для успешного проведения периода индукции являются адекватные сопроводительные и, прежде всего, противоинфекционные мероприятия (см. разделы «Диагностический этап» и «Сопроводительная терапия»).
4. Детальный ежедневный осмотр пациента для контроля достаточности антибактериальной, инфузионной и заместительной терапии.
5. Поддержание высокого уровня личной гигиены пациента и его родителей.
6. Своевременный перевод больного на амбулаторное лечение.

Необходимо помнить, что в подавляющем большинстве случаев неудачи и перерывы в индукционной терапии связаны с дефектами сопроводительной терапии.

### 11.2. Опухоль средостения, поражение яичек, поражение скелета

#### 11.2.1. Опухоль переднего средостения

Диагноз опухолевой массы в переднем средостении ставится по прямому и правому боковому рентгеновским снимкам грудной клетки. Показано также проведение компьютерной томографии органов грудной полости.

Прямой и правый боковой рентгеновские снимки грудной клетки должны быть сделаны одновременно и до начала циторедуктивной фазы.

В случае инициального поражения переднего средостения прямой и правый боковой снимки должны быть повторены на 36 день для констатации ремиссии.

Если остаточная опухоль составляет на 36 день терапии < 30% от исходного размера, тогда терапия должна быть продолжена по плану для соответствующей терапевтической группы. Если остаточная опухоль составляет на 36 день терапии > 30% от исходного размера или после первоначального уменьшения опухоли отмечается её повторный рост, то тогда данный больной переводится в группу высокого риска.

В случае В-линейного ОЛЛ поражение переднего средостения крайне маловероятно, т.к. опухолевая масса в переднем средостении обычно является

маркером Т-клеточного ОЛЛ. При доказанной В-линейной иммунологии и отсутствии других факторов риска «расширение средостения» (как иногда расценивают рентгенологи естественную тимомегалию у детей до 3 лет) не может быть основанием для изменения терапевтической группы – необходим референтный пересмотр рентгеновских снимков. Увеличение внутригрудных лимфоузлов (на боковом снимке – обычно среднее средостение) не входит в понятие «поражение средостения» и поэтому не является основанием для перевода больных в другую терапевтическую группу.

### **11.2.2. Одностороннее/двустороннее инициальное поражение яичек**

Наличие инициального поражения яичек не является фактором риска ОЛЛ и не влияет на стратификацию пациента.

Диагноз инициального поражения яичек устанавливается на основании клинических данных и УЗИ. Биопсия яичка при подозрении на инициальное поражение не показана. Односторонняя или двусторонняя орхиэктомия не предусмотрена. Инициальное поражение яичек не влияет на стратификацию, терапия проводится согласно соответствующей терапевтической группе. При полной нормализации размеров яичек при пальпации и по данным УЗИ никакого облучения яичек не предусмотрено. Если после 1-ой фазы консолидации сомнительные клинические данные остаются, дальнейшие действия должны быть согласованы с руководителем Протокола.

### **11.2.3. Инициальное поражение скелета**

Исходные данные должны быть, по-возможности, документированы с помощью рентгенографии, сцинтиграфии и/или МРТ. Показанием для этих исследований служат локальные изменения и/или боли. На 36 день терапии должен быть проведён R-графический и/или, по-возможности, МРТ контроль. Однако маловероятно ожидать к этому моменту полного исчезновения выявленных рентгенологически костных дефектов, важно зарегистрировать положительную динамику. Если же зарегистрировано появление новых очагов или увеличение старых, показан кюретаж соответствующего очага с последующим морфологическим исследованием материала.

Контроль (R-графия, МРТ – по показаниям) необходимо проводить 1 раз в 3 месяца на 1-м году терапии, затем – 1 раз в 6 месяцев.

## **12. ИНИЦИАЛЬНЫЕ НЕОТЛОЖНЫЕ СИТУАЦИИ**

### **12.1. Гиперлейкоцитоз**

Следующие причины, связанные с гиперлейкоцитозом, представляют собой опасность для пациентов:

- Острый синдром распада опухоли, как вследствие спонтанного распада опухолевых клеток, так и вследствие начала циторедуктивной терапии.
- Лейкостаз в мелких сосудах и капиллярах, в особенности, в головном мозге и в лёгких.
- Геморрагические осложнения.

Циторедуктивная терапия должна начинаться с очень небольших доз дексаметазона (метилпреднизолона для ряда пациентов группы «С»), и в дальнейшем

определяется скоростью падения лейкоцитоза, диурезом и изменениями уровня мочевины и креатинина в сыворотке (см. главу «Индукционная терапия»). Профилактика и терапия синдрома острого лизиса опухоли описываются в главе «Сопроводительная терапия».

Для предупреждения угрожающего жизни лейкостаза и с целью уменьшения общего количества клеток должна проводиться гидратация с точным контролем диуреза и баланса (3000 – 5000 мл/м<sup>2</sup>/24 часа). Рекомендуется ограничение трансфузий эритроцитов до разрешения данной ситуации: уровень гемоглобина не должен превышать 80 г/л. При тромбоцитах менее 20 000/мм<sup>3</sup> – трансфузии тромбоцитов.

### **12.2. Показания для заменных трансфузий или для лейкофереза при опухолевом гиперлейкоцитозе**

Показания для заменных трансфузий или лейкофереза не могут и не должны быть жёстко регламентированными. Они могут быть определены только индивидуально. Решающим доводом в пользу проведения лейкофереза служит не столько количество лейкоцитов, сколько конкретная клиническая ситуация. При наличии лёгочной (гипоксия!) и/или церебральной симптоматики показания для проведения лейкофереза появляются гораздо раньше. С другой стороны, при отсутствии симптоматики и быстром ответе на стероиды, пациентов даже с очень высоким уровнем лейкоцитов можно успешно лечить консервативно. При лейкоцитозе менее 500 000/мм<sup>3</sup>, как правило, достаточно регулируемой циторедукции дексаметазоном. При наличии показаний, проведение заменных трансфузий крови у маленьких детей предпочтительнее лейкофереза.

### **12.3. Опухоль в средостении с компрессией трахеи и синдромом верхней полой вены, наличие жидкости в перикарде**

При наличии выраженной дыхательной недостаточности, кроме анализа крови, никакие другие инвазивные диагностические процедуры проводиться не должны. Если имеется большое количество жидкости в плевральной полости, она должна быть под местной анестезией осторожно удалена. Причем дренаж на длительный срок оставлять не нужно. При критическом объёме жидкости в полости перикарда показано его дренирование. Жидкость, получаемая из дренажей, используется для цитологической диагностики. Во всех этих ситуациях циторедуктивная терапия стероидными гормонами начинается немедленно. Если респираторная симптоматика плохо купируется на фоне гормональной терапии, показано дополнительное введение циклофосфана 100 – 200 мг/м<sup>2</sup>/сут или цитозара в комбинации с VP-16 при Т-ОЛЛ. Увеличение доз определяется клинической картиной. Предупреждение синдрома острого лизиса опухоли описано в главе «Сопроводительная терапия». Полная диагностика (КМП/LP) проводится после стабилизации клинического состояния. Как правило, это становится возможным через день – два после начала циторедуктивной терапии.

### **12.4. Инициальная олиго/анурия**

Инициальная олиго/анурия может быть обусловлена двумя различными состояниями: либо уратной нефропатией, либо обструкцией мочевыводящих путей. Дифференциальная диагностика этих состояний строится на основе УЗИ почек и

мочевыводящих путей, определения уровней мочевины, креатинина и мочевой кислоты в крови.

При уже имеющейся гиперкалиемии (калий  $> 5,6$  ммоль/л) необходимо применение лактулёзы или других слабительных средств (предупреждение запоров), инфузия раствора глюкозы (1 г/кг) с добавлением инсулина (0,3 Ед/кг) в течение 30 минут до гемодиализа; при изменениях на ЭКГ – медленное внутривенное введение 10% глюконата кальция 0,5-1-2 мл/кг (опасность брадикардии!) и  $\text{NaHCO}_3$  2 ммоль/кг. Необходимо немедленное начало гемодиализа. Если его проведение невозможно, тогда пациент должен немедленно быть переведён в клинику, где такая возможность имеется.

Если причиной олиго/анурии является лейкоэмическая инфильтрация почек или обструкция мочевыводящих путей, то тогда одновременно с гемодиализом должна быть начата циторедуктивная терапия стероидными гормонами (дексаметазон или метилпреднизолон). Стероиды, из-за своей высокой способности связываться с белками сыворотки, не диализуются.

Если олиго/анурия связана только с уратной нефропатией без инфильтрации паренхимы почек или обструкции мочевыводящих путей, то начало циторедуктивной терапии откладывается до получения устойчивого и адекватного диуреза, снижения уровня мочевины, креатинина и мочевой кислоты. Профилактику и терапию синдрома острого лизиса опухоли см. в главе «Сопроводительная терапия».

### **12.5. Тяжелые инфекции**

Тяжёлые инфекции в диагностический и индукционный периоды, в связи с отсутствием нормального кроветворения и достаточного гранулоцитарного пула, могут принимать угрожающее для жизни течение с нарастанием гипотонии, прогрессированием интоксикации и, без применения экстренных адекватных мер, могут быстро привести больного к гибели. Детальное описание методов профилактики и лечения тяжёлых инфекций в период полихимиотерапии дано в главах «Диагностический этап» и «Сопроводительная терапия».

## **13. ДОЗИРОВАНИЕ И ПРИГОТОВЛЕНИЕ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ПОЛИХИМИОТЕРАПИИ**

Дозирование медикаментов, как для внутривенного, так и для перорального применения осуществляется исключительно на площадь тела пациентов. У грудных детей доза препаратов составляет в первые шесть месяцев жизни  $2/3$  (две трети), а с седьмого по двенадцатый месяцы жизни  $3/4$  (три четверти) от дозы, вычисленной в соответствии с поверхностью тела.

Каждый раз перед началом нового этапа терапии (индукция, консолидация 1, консолидация 2, консолидация 3, поддерживающая терапия) вновь определяется площадь поверхности тела и, соответственно, пересчитываются дозы препаратов.

При интратекальном введении препаратов и облучении черепа дозирование осуществляется в соответствии с возрастом пациента, но не с площадью поверхности тела.

**Обязателен врачебный контроль** приготовленных сестрой для парентерального введения цитостатических препаратов. Для уменьшения вероятности

ошибки и облегчения контроля все препараты для парентерального применения должны разводиться в соответствии с требованиями, представленными в специальной таблице разведений. Парентеральное введение таких препаратов, как винкристин и даунорубицин (рубомидин), и пункция периферических вен для этого должны производиться врачом или опытной сестрой в обязательном присутствии врача. Такие препараты как дексаметазон и 6-меркаптопурин в период нахождения больного в отделении должны приниматься ребёнком только в присутствии дежурной медсестры.

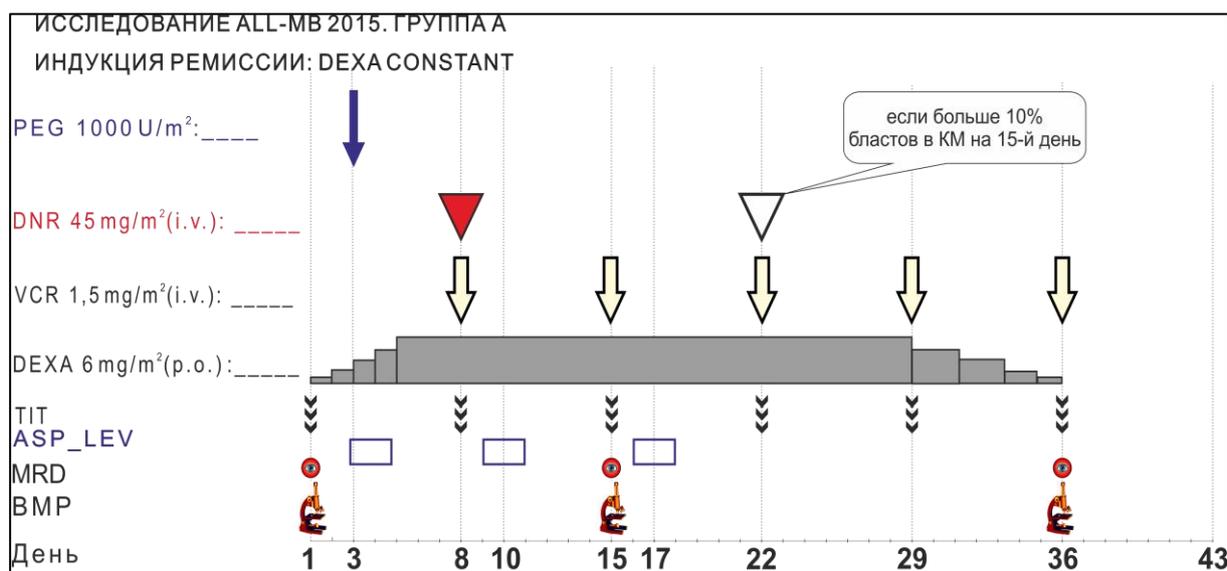
#### **14. ДОКУМЕНТИРОВАНИЕ ТЕРАПИИ**

В приложении представлены регистрационные формы и терапевтические схемы всех этапов терапии для каждой терапевтической группы и для каждой ветви рандомизации. Для удобства регистрационные формы и терапевтические схемы можно вкладывать в истории болезни. В них необходимо отмечать массу тела, рост и площадь поверхности тела пациента на каждом этапе, даты начала и окончания каждого этапа, даты введений химиопрепаратов и реальные дозы введенных химиопрепаратов. Копии данных схем на каждого пациента должны предоставляться в кооперативную группу. Ключевым моментом является проспективное заполнение регистрационных форм.



### 15.1.1. Ветвь терапии с постоянным приемом дексаметазона

Схема терапии представлена на рис. 18.



**Рисунок 18.** Схема индукционной терапии для пациентов групп «А» и «1221-SR», рандомизированных на ветвь с постоянным приемом дексаметазона.

#### Предварительная фаза – дни с 1-го по 7-ой

**DEXA (дексаметазон):** Дексаметазон – 6 мг/м<sup>2</sup>/сут per os в 2 приёма (введения) в день с интервалом соответственно в 12 часов. Полная суточная доза достигается постепенно в зависимости от инициальной массы опухоли.

**PEG-ASP (ПЭГ-аспарагиназа):** PEG-аспарагиназа вводится в дозе 1 000 Ед/м<sup>2</sup> на 3 день терапии внутривенно в 200 мл физ. р-ра за 1 час.

#### Основная фаза: дни с 8-го по 28-ой

**8 день терапии:** На 8-ой день терапии необходимо сделать общий анализ крови с обязательным подсчетом количества бластных клеток в 1 мм<sup>3</sup> периферической крови до 1-го введения винкристина и рубомицина.

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

**VCR (винкристин):** Винкристин в дозе 1,5 мг/м<sup>2</sup> (максимальная доза 2 мг) вводится внутривенно струйно в 8, 15, 22, 29 и 36-ой дни.

**DNR (даунорубицин):** Рубомицин (Даунорубицин) в дозе 45 мг/м<sup>2</sup> вводится внутривенно капельно за 6 часов на 8 день терапии. Введение препарата на 22-ой день терапии осуществляется только у пациентов, у которых обнаружено более 10% бластных клеток в костном мозге на 15-ый день лечения.

**MTX/ARA-C/PRED интратекально:** Интратекальные введения 3-мя препаратами проводятся в 0/1, 8, 15, 22, 29 и 36-ой дни лечения.

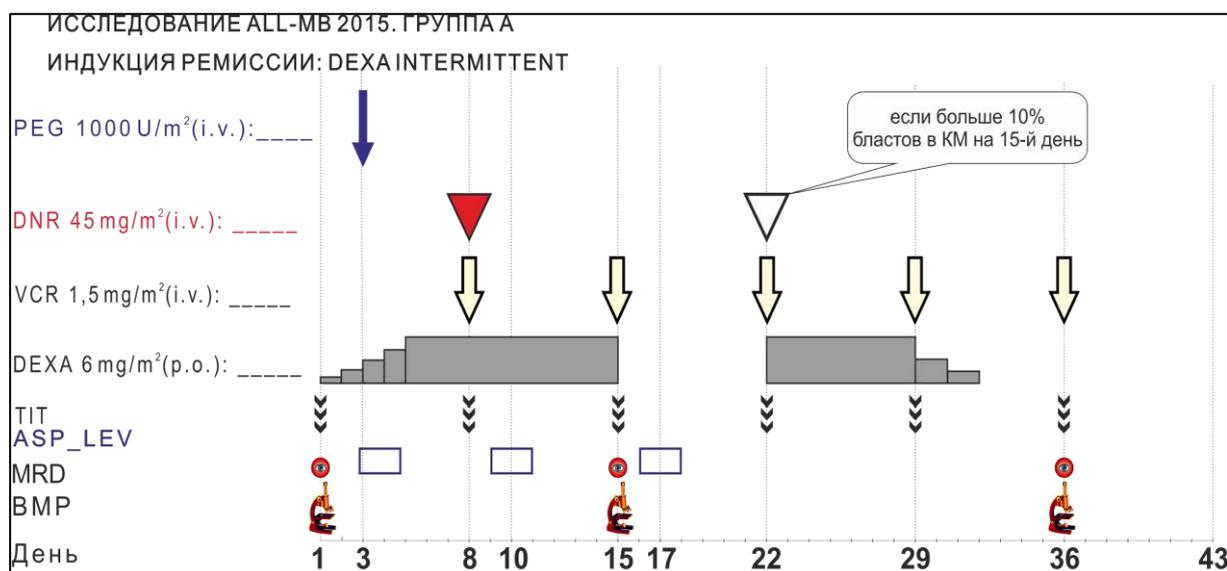
Дозирование препаратов для интратекальной терапии проводится соответственно возрасту:

Возраст	MTX (мг)	ARA-C (мг)	PRED (мг)
Менее 1 года	6	16	4
От 1 года до 2 лет	8	20	6
От 2 лет до 3 лет	10	26	8
Старше 3 лет	12	30	10

**Костномозговая пункция:** Пункции костного мозга производятся в 0/1, 15 и 36-ой дни с забором материала для морфологического исследования и для определения MRD. При отсутствии ремиссии на 36 день терапии, пациент переводится в терапевтическую группу «Е».

### 15.1.2. Ветвь терапии с интермиттирующим приемом дексаметазона

Схема терапии представлена на рис. 19.



**Рисунок 19.** Схема индукционной терапии для пациентов групп «А» и «1221-SR», рандомизированных на ветвь с интермиттирующим приемом дексаметазона.

#### Предварительная фаза – дни с 1-го по 7-ой

Проведение предварительной фазы не отличается от таковой на руке с непрерывным приемом дексаметазона (см. стр. 49).

#### Основная фаза: дни с 8-го по 28-ой

**DEXA (дексаметазон):** дексаметазон в дозе 6 мг/м<sup>2</sup>/сут. принимается per os ежедневно в два приема с интервалом в 12 часов с 8-го по 14-й дни. На 15-й день дексаметазон отменяется полностью, без постепенного снижения дозы. С 22 дня терапии прием дексаметазона возобновляется в дозе 6 мг/м<sup>2</sup>/сут, продолжается с 22-го по 28-й день терапии. С 29 дня терапии начинается быстрое снижение дозы дексаметазона: 29-30 дни – 3 мг/м<sup>2</sup>, 31-32 дни – 1,5 мг/м<sup>2</sup>, далее дексаметазон отменяется полностью. Возобновление всей терапии на 22 день индукции возможно только в случае хорошего общего состояния пациента, отсутствия лихорадки и инфекционных проявлений. В противном случае необходим контакт с руководителем Протокола.

Остальная терапия (**VCR, DNR, интратекальная терапия** и др.) аналогична таковой на рукаве с непрерывным приемом дексаметазона (см. стр. 49).

## 15.2. Консолидирующая терапия

Консолидация состоит из 3-х фаз: S1, S2 и S3. Каждая фаза представляет собой 6-ти недельную терапию 6-меркаптопурином, метотрексатом и L-аспарагиназой с последующей 2-х недельной реиндукцией «винкристин + дексаметазон». На фазе S1 введены 3 дополнительных интратекальных введения.

Детали терапии консолидации представлены на рис. 20-22.

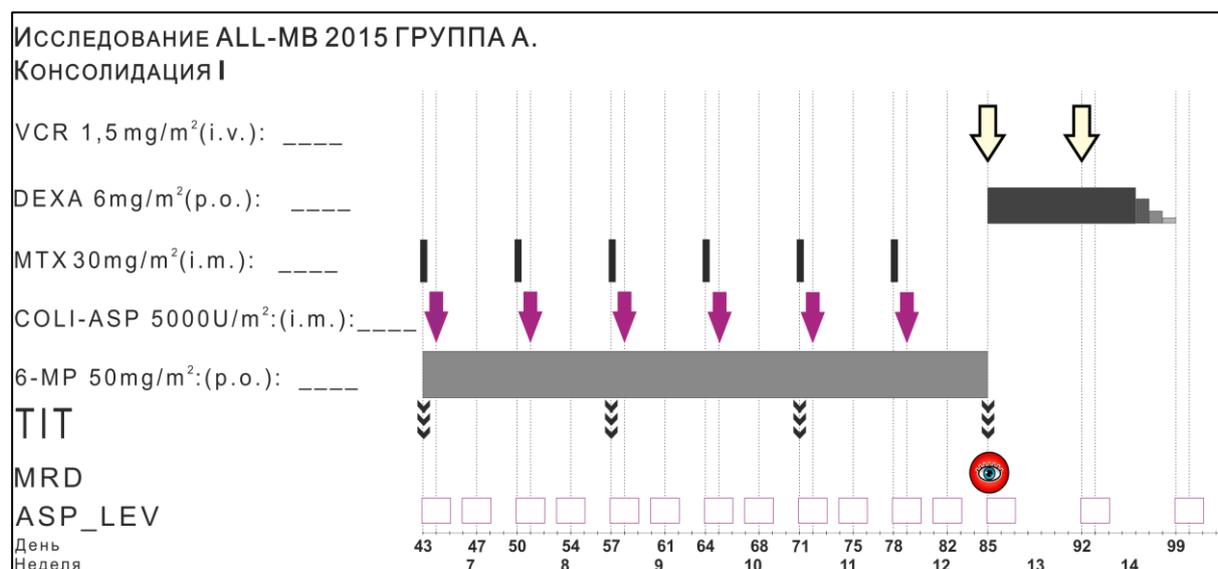
**6-MP (6-меркаптопурин):** 50 мг/м<sup>2</sup> в день per os ежедневно в сроки, указанные в таблице:

Дни приема	Недели протокола	Фаза терапии
с 43 по 84 включительно	7-12	S1
с 99 по 140 включительно	15-20	S2
с 155 по 196 включительно	23-28	S3

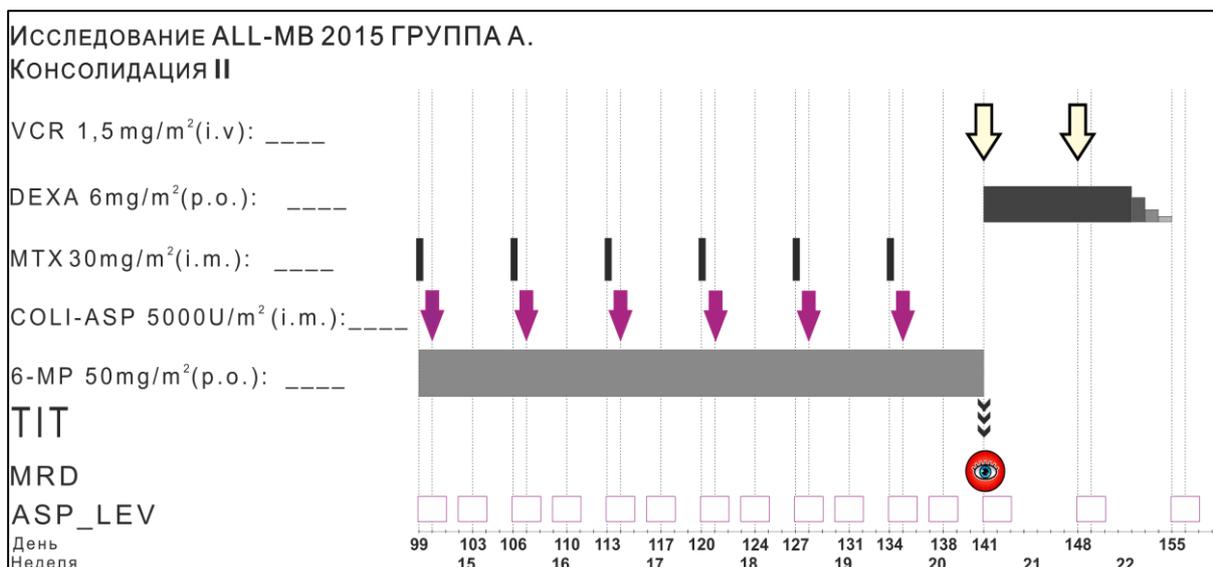
**MTX (Метотрексат):** 30 мг/м<sup>2</sup> внутримышечно 1 раз в неделю в сроки, указанные в таблице:

Дни введений	Недели протокола	Фаза терапии
43, 50, 57, 64, 71, 78	7-12	S1
99, 106, 113, 120, 127, 134	15-20	S2
155, 162, 169, 176, 183, 190	23-28	S3

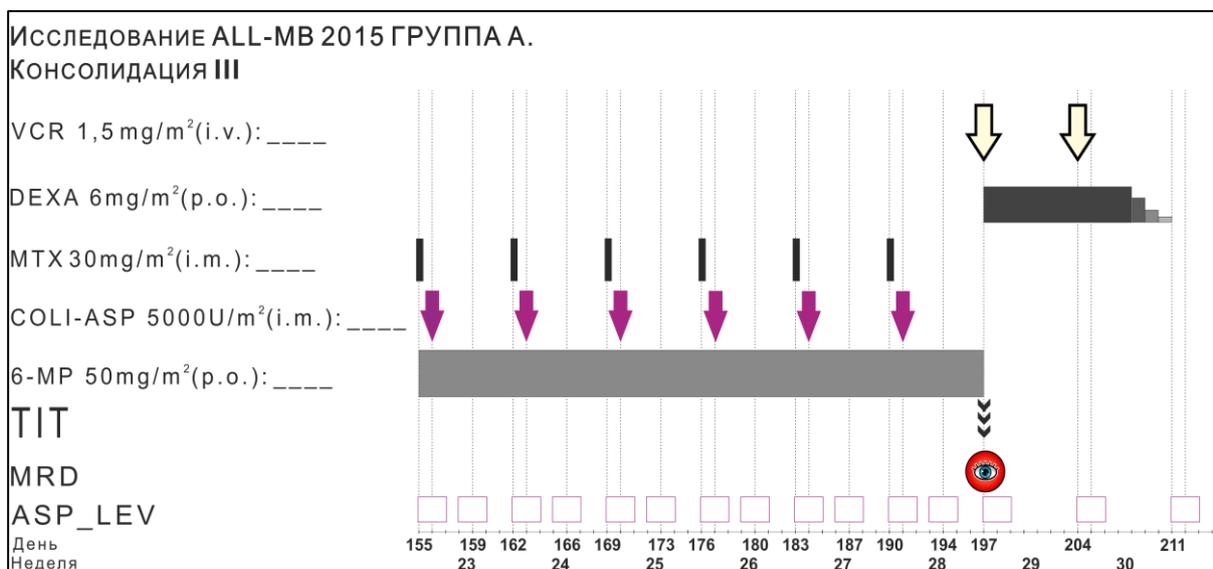
Указанные дозы 6-MP и метотрексата являются не терапевтическими, а **стартовыми!** Юстировка дозы 6-меркаптопурина и метотрексата подробно описана в Главе 28.2.1 (см. стр. 105).



**Рисунок 20.** Консолидация I (S1) для пациентов терапевтических групп «А» и «1221-SR».



**Рисунок 21.** Консолидация II (S2) для пациентов терапевтических групп «А» и «1221-SR».



**Рисунок 22.** Консолидация III (S3) для пациентов терапевтических групп «А» и «1221-SR».

**L-ASP (L-аспарагиназа):** ASP-COLIMEDAC в дозе 5 000 Ед/м<sup>2</sup> вводится внутримышечно 1 раз в неделю ровно через сутки после введения метотрексата, в сроки, указанные в таблице:

Дни введений	Недели протокола	Фаза терапии
44, 51, 58, 65, 72, 79	7-12	S1
100, 107, 114, 121, 128, 135	15-20	S2
156, 163, 170, 177, 184, 191	23-28	S3

В случаях временной отмены 6-MP и метотрексата или уменьшения их доз в связи с лейкопенией (нейтропенией) терапия L-ASP продолжается без перерывов, однако этот период в общую продолжительность лечения не засчитывается.

**MTX/ARA-C/PRED интратекально:** интратекальные введения 3-мя препаратами проводятся на фазе S1 четыре раза (7, 9, 11 и 13 недели – 43, 57, 71 и 85-й дни). На

фазах S2 и S3 интратекальные введения проводятся только в первый день реиндукции (21 и 29 неделя – 141 и 197 дни, соответственно). Дозы препаратов аналогичны таковым в индукции.

**Реиндукции** дексаметазон/винкристин проводятся через каждые 6 недель консолидации.

**ДЕХА (дексаметазон):** В дозе 6 мг/м<sup>2</sup> per os ежедневно на протяжении 10 дней с последующей быстрой отменой в течение 3-х дней – недели 13-14 (85–98 дни), 21-22 недели (141-154 дни), 29-30 недели (197–210 дни). Суточная доза препарата распределяется на 2-3 приема с интервалом 8-12 часов.

**VCR (винкристин):** В дозе 1,5 мг/м<sup>2</sup> (максимальная доза 2 мг) вводится внутривенно 1 раз в неделю (в 1-й и 8-й дни реиндукции), недели 13-14 (85, 92 дни), 21-22 недели (141, 148 дни), 29-30 недели (197, 204 дни).

Для клиник, участвующих в проекте «исследование MRD» в 1-й день каждой реиндукции (S1, S2, S3) проводится контрольная костномозговая пункция с забором материала для исследования минимальной остаточной болезни (MRD).

**Поддерживающая терапия** для терапевтической группы «А» начинается с 31 недели протокола.

## 16. ТЕРАПИЯ ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ГРУППЫ «В»

### 16.1. Индукционная терапия

Перед началом индукции все пациенты терапевтической группы «В» рандомизируются на 2 ветви терапии:

- Индукция с непрерывным приемом дексаметазона в дозе 6 мг/м<sup>2</sup>
- Индукция с интермиттирующим приемом дексаметазона в дозе 6 мг/м<sup>2</sup> (2 блока – 10 и 7 дней, перерыв – 7 дней)

В остальном два рукава индукции абсолютно идентичны. Схема терапии индукции для пациентов группы «В» представлена на рис. 23.

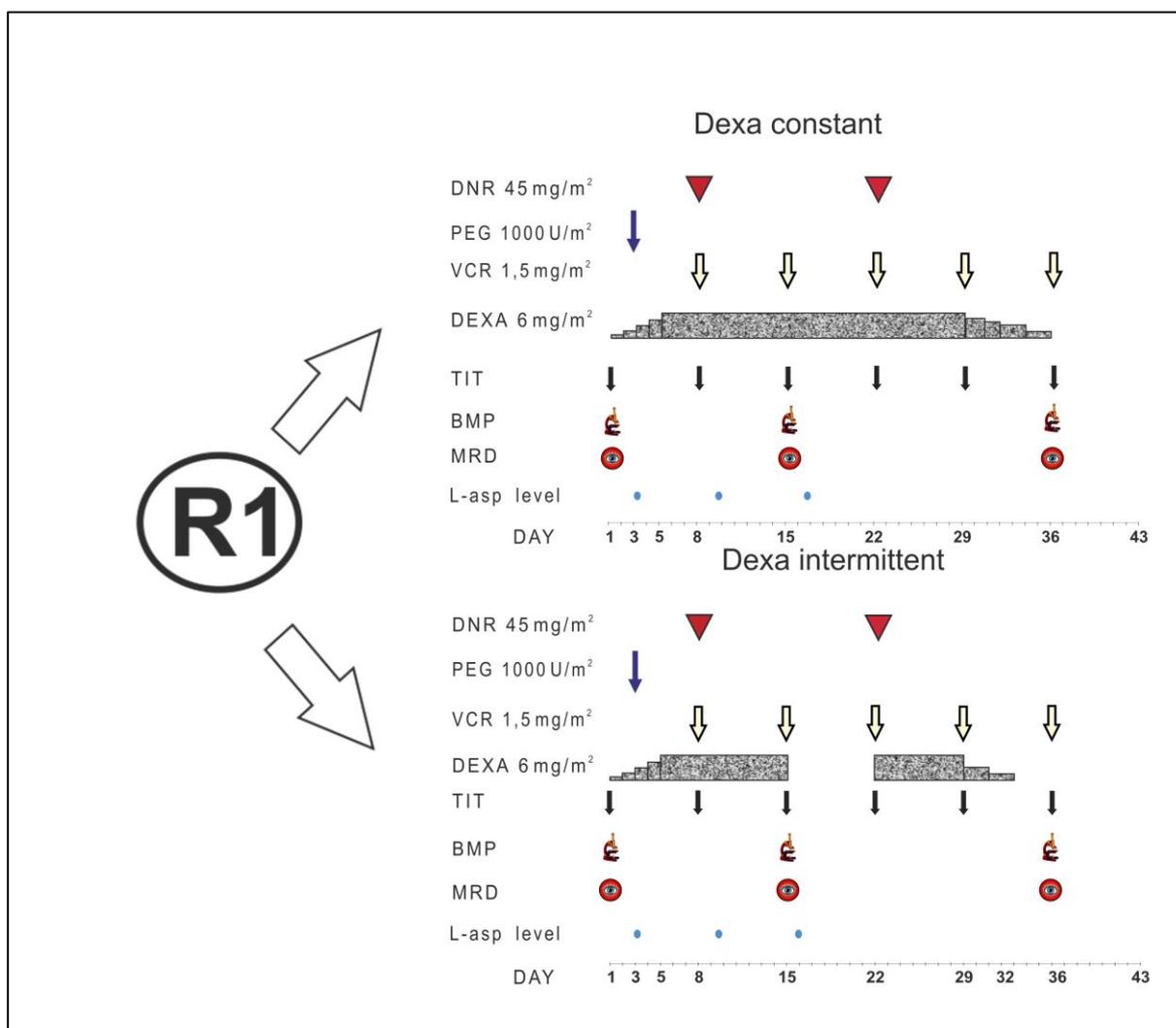
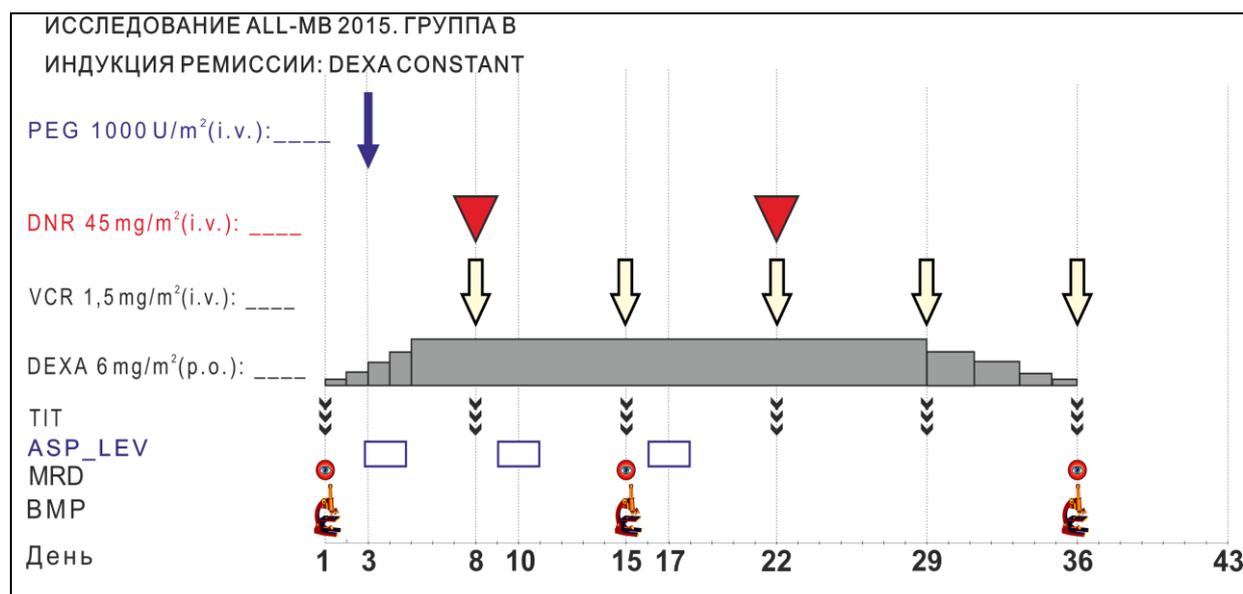


Рисунок 23. Схема терапии индукции для пациентов группы «В».

### 16.1.1. Ветвь терапии с постоянным приемом дексаметазона

Схема терапии представлена на рис. 17.



**Рисунок 24.** Схема индукционной терапии для пациентов групп «В» и «1221-IR», рандомизированных на ветвь с постоянным приемом дексаметазона.

#### Предварительная фаза – дни с 1-го по 7-ой

Проведение предварительной фазы не отличается от таковой у терапевтической группы «А» (см. стр. 49).

#### Основная фаза: дни с 8-го по 28-ой

Дозы, сроки и принципы введения **DEXA** и **VCR** аналогичны таковым на руке с непрерывным приемом дексаметазона терапевтической группы «А» (см. стр. 49).

**DNR (даунорубин):** Рубомицин (Даунорубин) в дозе 45 мг/м<sup>2</sup> вводится внутривенно капельно за 6 часов на 8 и 22 дни терапии.

**MTX/ARA-C/PRED интратекально:** Интратекальные введения 3-мя препаратами проводятся в 0/1, 8, 15, 22, 29 и 36-ой дни лечения.

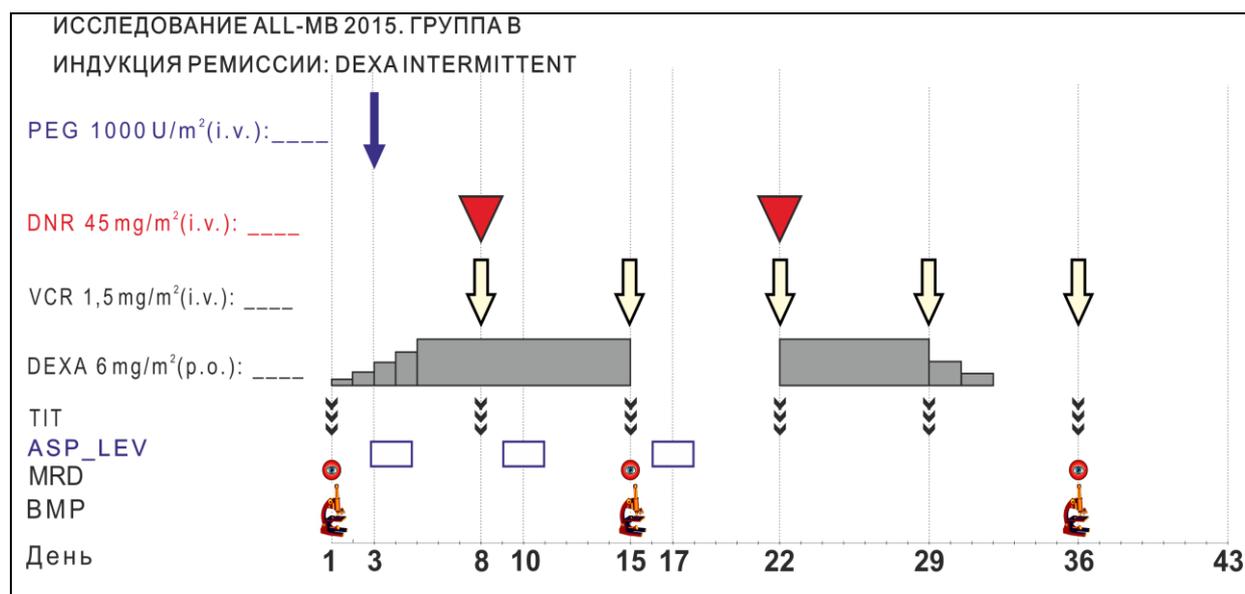
Дозирование препаратов для интратекальной терапии проводится соответственно возрасту:

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 лет до 3 лет	10	40	8
Старше 3 лет	12	50	10

**Костномозговая пункция:** Пункции костного мозга производятся в 0/1, 15 и 36-ой дни с забором материала для морфологического исследования и для определения минимальной резидуальной болезни (MRD) (для клиник, участвующих в проекте «исследование MRD»). При отсутствии ремиссии на 36 день терапии, пациент переводится в терапевтическую группу «Е».

### 16.1.2. Ветвь терапии с интермиттирующим приемом дексаметазона

Схема терапии представлена на рис. 25.



**Рисунок 25.** Схема индукционной терапии для пациентов групп «В» и «1221-IR», рандомизированных на ветвь с интермиттирующим приемом дексаметазона.

#### Предварительная фаза – дни с 1-го по 7-ой

Проведение предварительной фазы не отличается от таковой на рукаве с непрерывным приемом дексаметазона (см. стр. 55).

#### Основная фаза: дни с 8-го по 28-ой

Дозы, сроки и принципы введения **DEXA** и **VCR** аналогичны таковым на рукаве с интермиттирующим приемом дексаметазона терапевтической группы «А» (см. стр. 50).

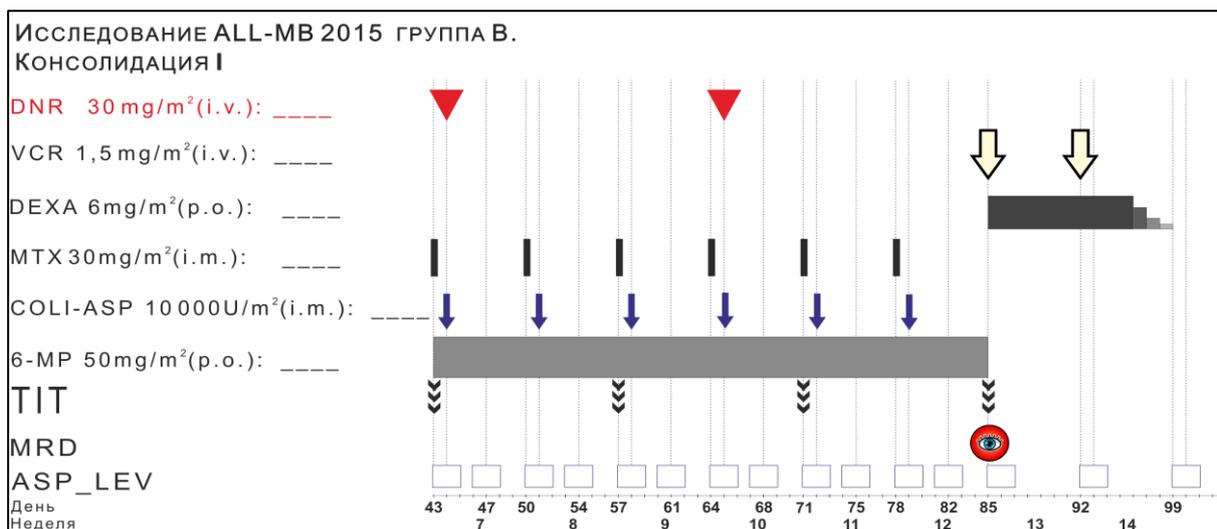
Остальная терапия (**VCR**, **DNR**, **интратекальная терапия** и др.) аналогична таковой на рукаве с непрерывным приемом дексаметазона группы «В» (см. стр. 55).

### 16.2. Консолидирующая терапия

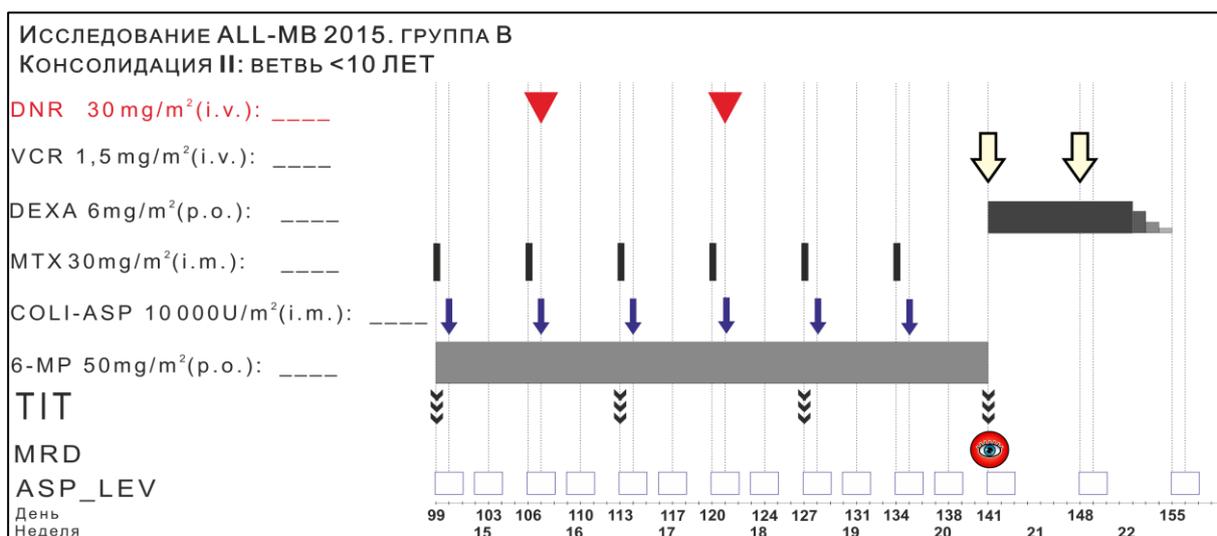
Консолидация состоит из 3-х фаз: S1, S2 и S3. Каждая фаза представляет собой 6-ти недельную терапию 6-меркаптопурином, метотрексатом и L-аспарагиназой с последующей 2-х недельной реиндукцией «винкристин + дексаметазон». Пациенты младше 10 лет получают консолидации с проведением дополнительных интратекальных введений и не облучаются. Пациентам в возрасте  $\geq 10$  и  $< 15$  лет после окончания S3 проводится краниальное облучение в дозе 12 Гр.

#### 16.2.1. Консолидирующая терапия для пациентов младше 10 лет

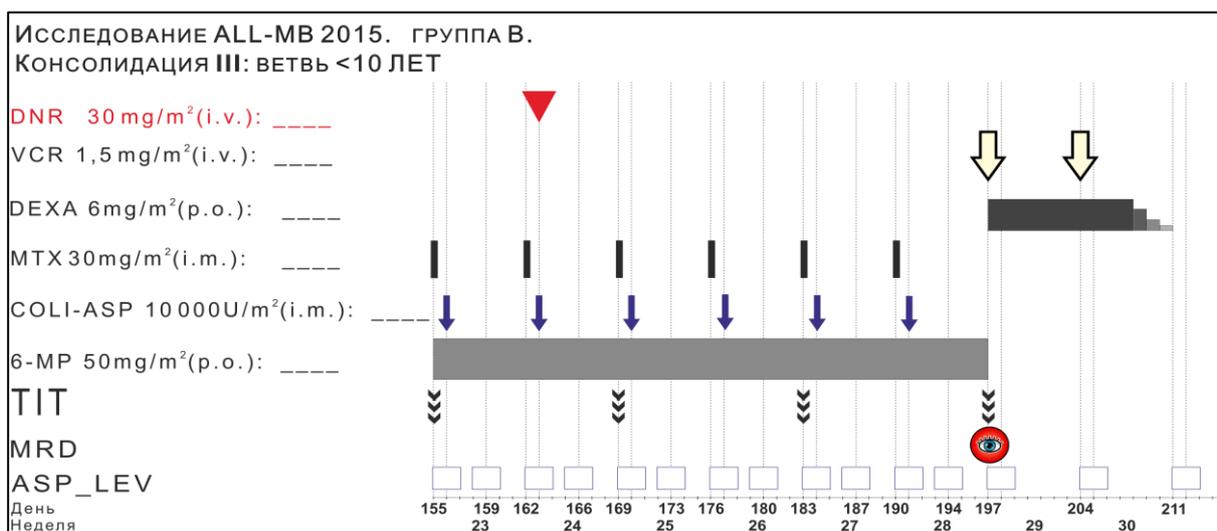
Детали терапии консолидации представлены на рис. 26-28.



**Рисунок 26.** Консолидация I (S1) для пациентов младше 10 лет группы «В» и пациентов группы «1221-IR».



**Рисунок 27.** Консолидация II (S2) для пациентов младше 10 лет терапевтической группы «В» и пациентов группы «1221-IR».



**Рисунок 28.** Консолидация III (S3) для пациентов младше 10 лет терапевтической группы «В» и пациентов группы «1221-IR».

**DNR (даунорубицин, рубомицин):** в дозе 30 мг/м<sup>2</sup> вводится внутривенно капельно за 6 часов на 44 и 65 дни (недели 7, 10) на фазе S1; на 107 и 121 дни (недели 15, 18) на фазе S2; на 163 день (24 неделя) на фазе S3, в один день с введением аспарагиназы.

**L-ASP (L-аспарагиназа):** ASP-COLIMEDAC в дозе 10 000ЕД/м<sup>2</sup> вводится внутримышечно 1 раз в неделю ровно через сутки после введения метотрексата, в сроки, указанные в таблице:

Дни введений	Недели протокола	Фаза терапии
44, 51, 58, 65, 72, 79	7-12	S1
100, 107, 114, 121, 128, 135	15-20	S2
156, 163, 170, 177, 184, 191	23-28	S3

В случаях временной отмены 6-MP и метотрексата или уменьшения их доз в связи с лейкопенией (нейтропенией) терапия L-ASP продолжается без перерывов, однако этот период в общую продолжительность лечения не засчитывается.

**6-MP (6-меркаптопурин) и МТХ (Метотрексат):** Дозы и сроки введения аналогичны таковым в консолидации терапевтической группы «А» (см. стр. 51). **Указанные дозы 6-MP и метотрексата являются не терапевтическими, а стартовыми!** Юстировка дозы 6-меркаптопурина и метотрексата подробно описана в Главе 28.2.1 (см. стр. 105).

**MTX/ARA-C/PRED интратекально:** интратекальные введения 3-мя препаратами проводятся на фазе S1 четыре раза (7, 9, 11 и 13 недели – 43, 57, 71 и 85-й дни); на фазе S2 четыре раза (15,17,19 и 21 недели – 99, 113, 127 и 141-й дни); на фазе S3 четыре раза (23, 25, 27 и 29 недели – 155, 169, 183 и 197-й дни). Дозы препаратов аналогичны таковым в индукции.

**Реиндукции** дексаметазон/винкристин проводятся через каждые 6 недель консолидации.

**DEXA (дексаметазон) и VCR (винкристин):** Дозы и сроки введения аналогичны таковым в консолидации терапевтической группы «А» (см. стр. 51).

Поддерживающая терапия для пациентов младше 10 лет терапевтической группы «В» начинается с 31 недели протокола.

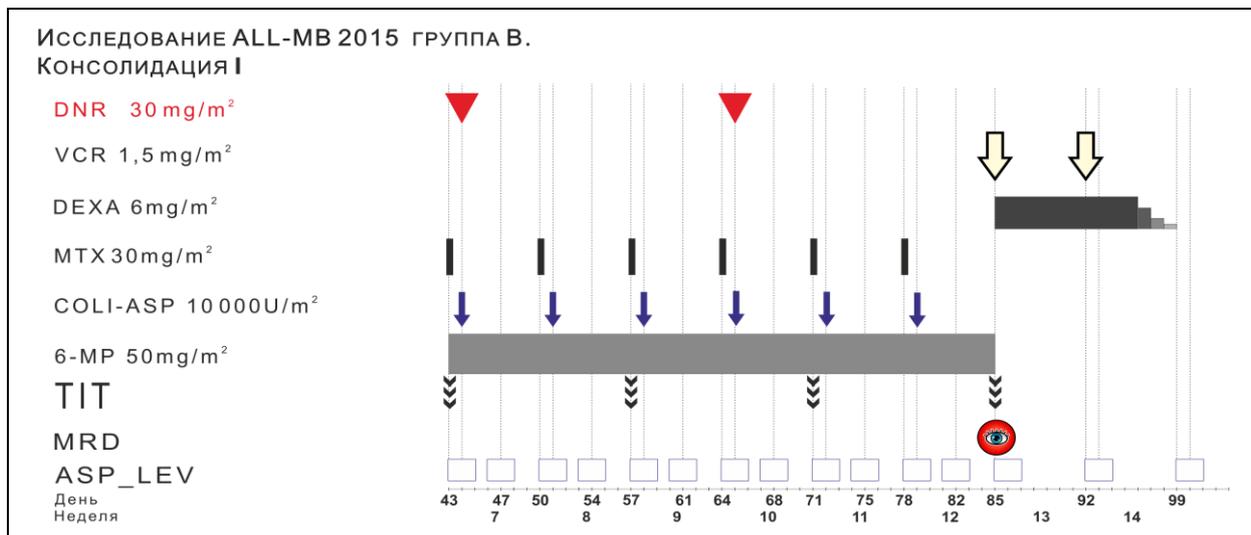
### **16.2.2. Консолидирующая терапия для пациентов старше 10 и моложе 15 лет.**

Основным отличием консолидации у этих больных является проведение лучевой терапии. Детали терапии консолидации представлены на рис. 29-31.

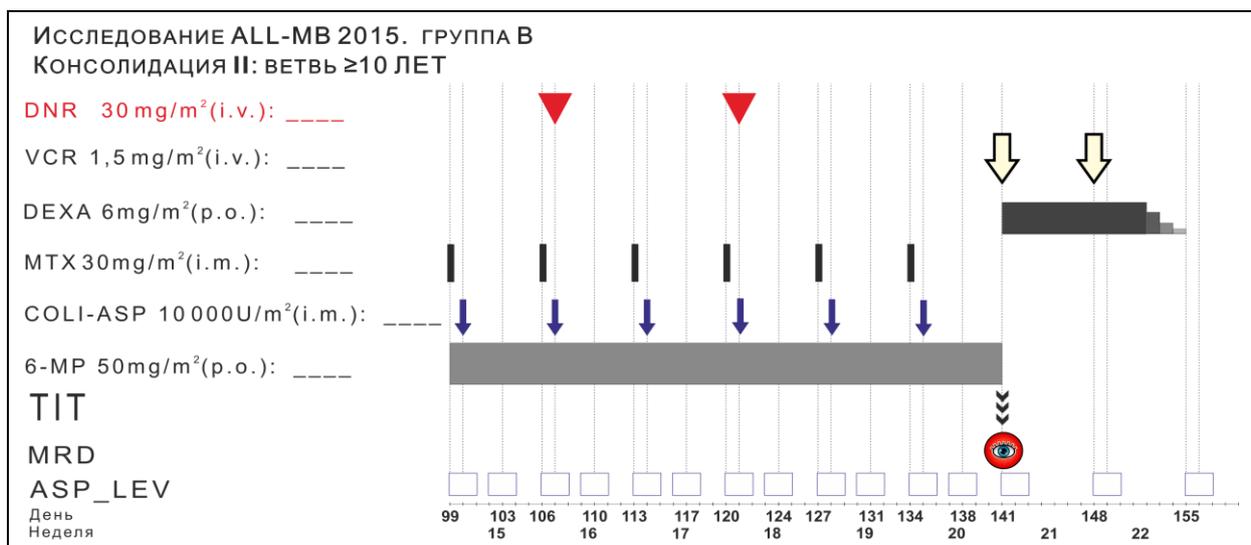
**6-MP (6-меркаптопурин) и МТХ (Метотрексат):** Дозы, сроки и принципы введения аналогичны таковым у пациентов младше 10 лет данной терапевтической группы (см. стр. 58).

**DNR (даунорубицин, рубомицин) и L-ASP (L-аспарагиназа):** Дозы, сроки и принципы введения аналогичны таковым у пациентов младше 10 лет данной терапевтической группы (см. стр. 58).

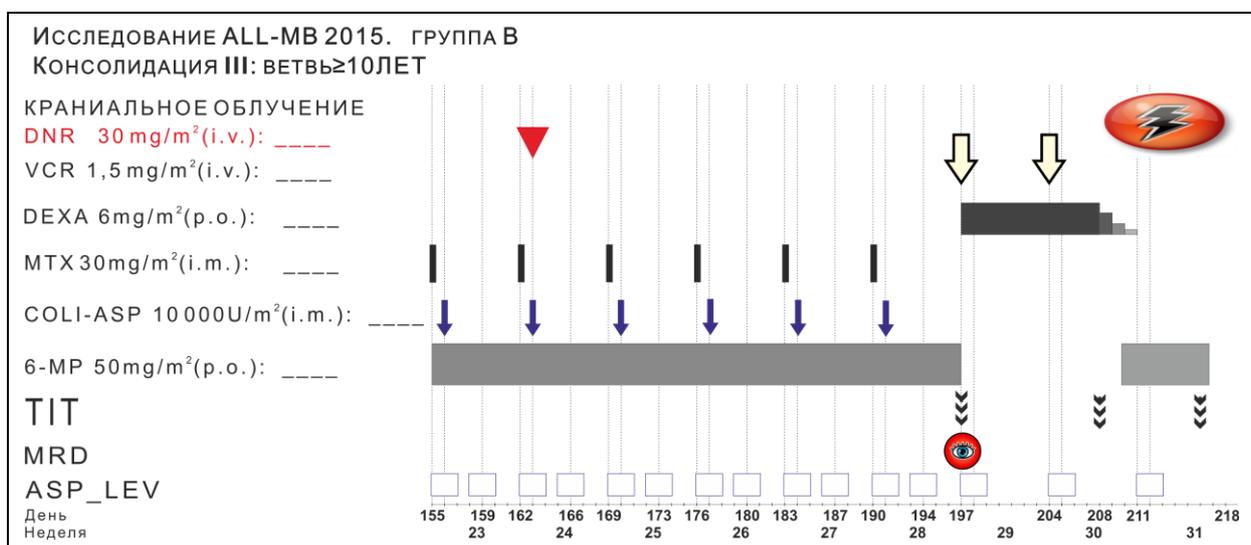
**MTX/ARA-C/PRED интратекально:** интратекальные введения 3-мя препаратами проводятся на фазе S1 четыре раза (7, 9, 11 и 13 недели – 43, 57, 71 и 85-й дни); на фазах S2 и S3 – по 1 разу, в первый день реиндукции (141 и 197-й дни – 21 и 29 недели). Дозы препаратов аналогичны таковым в индукции.



**Рисунок 29.** Консолидация I (S1) для пациентов 10 лет и старше терапевтической группы «В»



**Рисунок 30.** Консолидация II (S2) для пациентов 10 лет и старше терапевтической группы «В».



**Рисунок 31.** Консолидация III (S3) для пациентов 10 лет и старше терапевтической группы «В».

**Реиндукции** дексаметазон/винкристин проводятся через каждые 6 недель консолидации.

**DEXA (дексаметазон) и VCR (винкристин):** Дозы и сроки введения аналогичны таковым в консолидации терапевтической группы «А» (см. стр. 51).

После окончания консолидации у этих пациентов проводится краниальное облучение в дозе 12 Гр.

Поддерживающая терапия для терапевтической группы «В» начинается с 31 недели протокола. Но, пациенты, получающие лучевую терапию, в период ее проведения получают только 6-MP, а введения метотрексата начинаются с 33 недели (по окончании лучевой терапии).

## **17. ТЕРАПИЯ ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ГРУППЫ «1221-SR»**

Перед началом индукции все пациенты терапевтической группы «1221-SR» рандомизируются на 2 ветви терапии:

- Индукция с непрерывным приемом дексаметазона в дозе 6 мг/м<sup>2</sup>
- Индукция с интермиттирующим приемом дексаметазона в дозе 6 мг/м<sup>2</sup> (2 блока – 10 и 7 дней, перерыв – 7 дней)

В остальном два рукава индукции абсолютно идентичны.

Вся терапия этой группы абсолютно идентична терапии группы «А» (см. главу 15, стр. 48).

## **18. ТЕРАПИЯ ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ГРУППЫ «1221-IR»**

Перед началом индукции все пациенты терапевтической группы «1221-IR» рандомизируются на 2 ветви терапии:

- Индукция с непрерывным приемом дексаметазона в дозе 6 мг/м<sup>2</sup>
- Индукция с интермиттирующим приемом дексаметазона в дозе 6 мг/м<sup>2</sup> (2 блока – 10 и 7 дней, перерыв – 7 дней)

В остальном два рукава индукции абсолютно идентичны.

Вся терапия этой группы абсолютно идентична терапии пациентов младше 10 лет группы «В» (см. главу 16, стр. 54 и 56). Пациенты этой группы независимо от возраста не облучаются.

## 19. ТЕРАПИЯ ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ГРУППЫ «С»

Пациенты, определённые в **терапевтическую группу «С»**, перед началом индукции рандомизируются и получают терапию согласно одному из рукавов рандомизации:

- рукав «дексаметазон» с использованием дексаметазона в качестве базового глюкокортикостероидного препарата в течение **всей терапии** (индукция, консолидации, поддерживающая терапия)
- рукав «метилпреднизолон» с использованием метилпреднизолона в качестве базового глюкокортикостероидного препарата в течение **всей терапии** (индукция, консолидации, поддерживающая терапия)

### 19.1. Ветвь с использованием дексаметазона в дозе 6 мг/м<sup>2</sup>

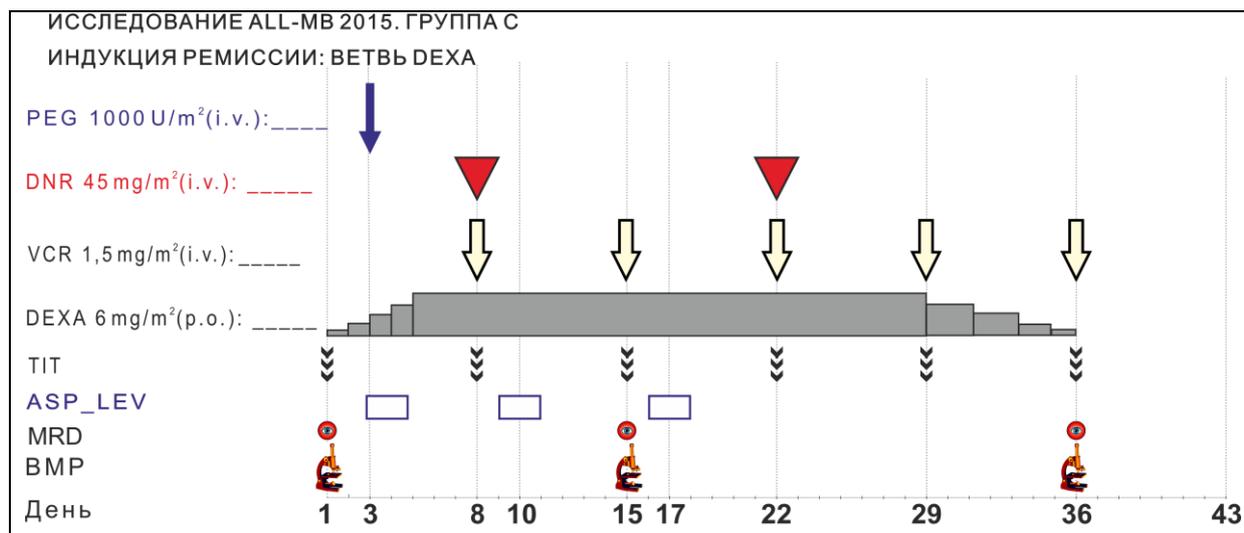
Пациенты терапевтической группы «С», рандомизированные на рукав «дексаметазон», получают терапию индукции, консолидации S1, S2, S3, S4, S5 и S6, поддерживающую терапию. Пациенты этой группы не облучаются.

При отсутствии ремиссии на 36 день терапии, пациент переводится в терапевтическую группу «Е».

#### 19.1.1. Индукционная терапия

Схема терапии представлена на рис. 32.

Детали и сроки терапии, дозы препаратов аналогичны таковым у пациентов терапевтической группы «В», получавших в индукции ветвь с постоянным приемом дексаметазона (см. стр. 55).



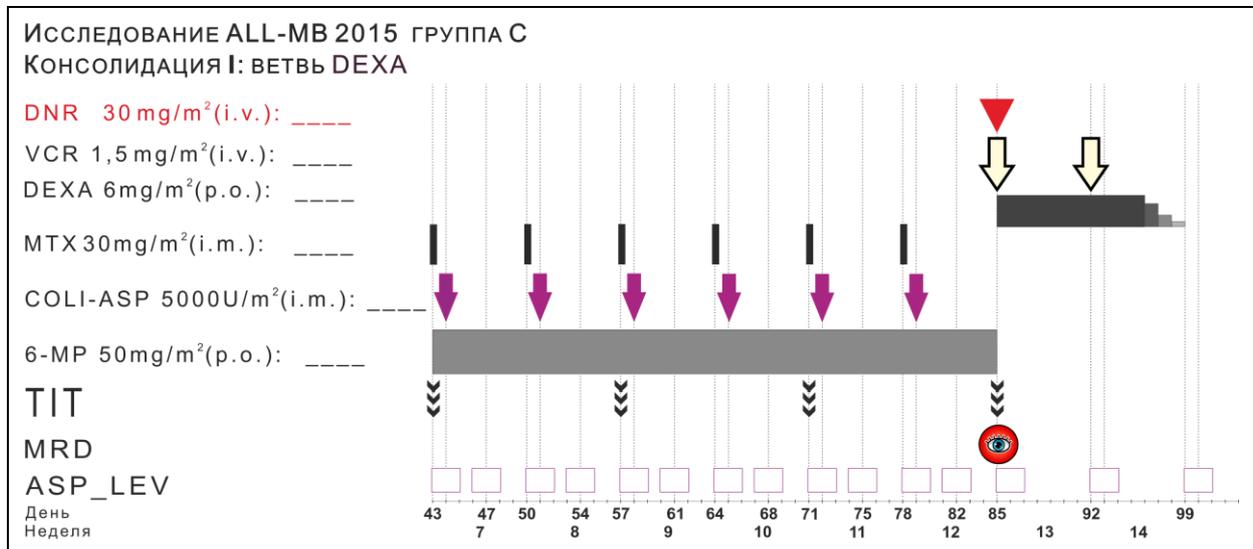
**Рисунок 32.** Схема индукционной терапии для пациентов группы «С», рандомизированных на ветвь «дексаметазон».

#### 19.1.2. Консолидирующая терапия

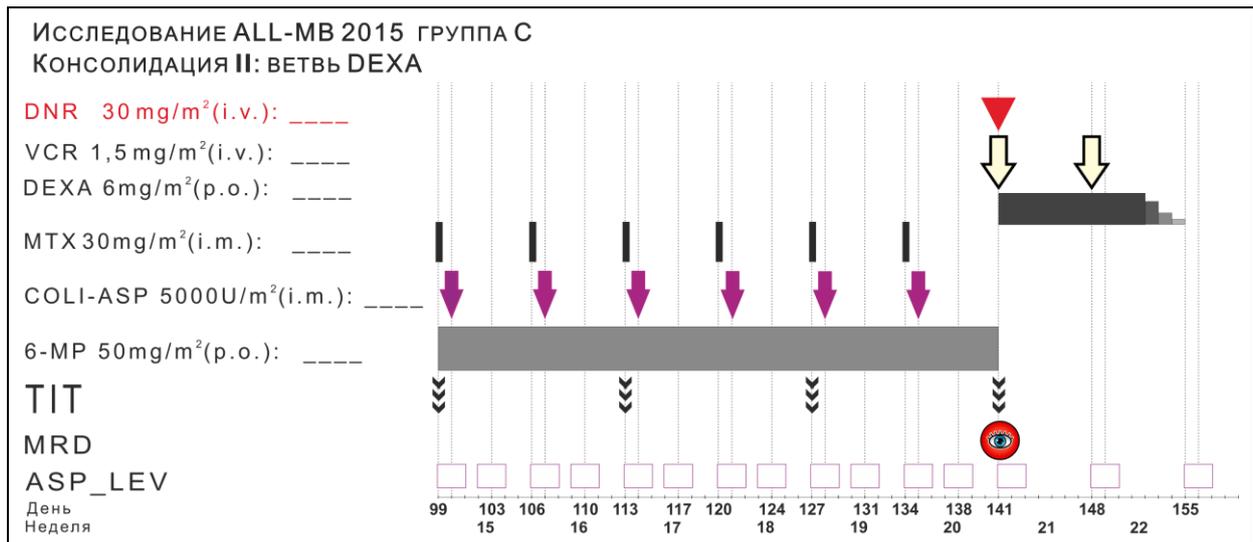
Консолидация состоит из 6-ти фаз: S1, S2, S3, S4, S5 и S6. Каждая фаза представляет собой 6-ти недельную терапию 6-меркаптопурином, метотрексатом и L-аспарагиназой с последующей 2-х недельной реиндукцией

«винкристин + дексаметазон». В S1, S2 и S3 включены дополнительные интратекальные введения. Пациенты этой группы не облучаются. Поддерживающая терапия начинается на 55 неделе протокола. Длительность ее составляет 50 недель. В реиндукциях на поддерживающей терапии пациенты терапевтической группы «С», рандомизированные на ветвь «дексаметазон», также получают дексаметазон.

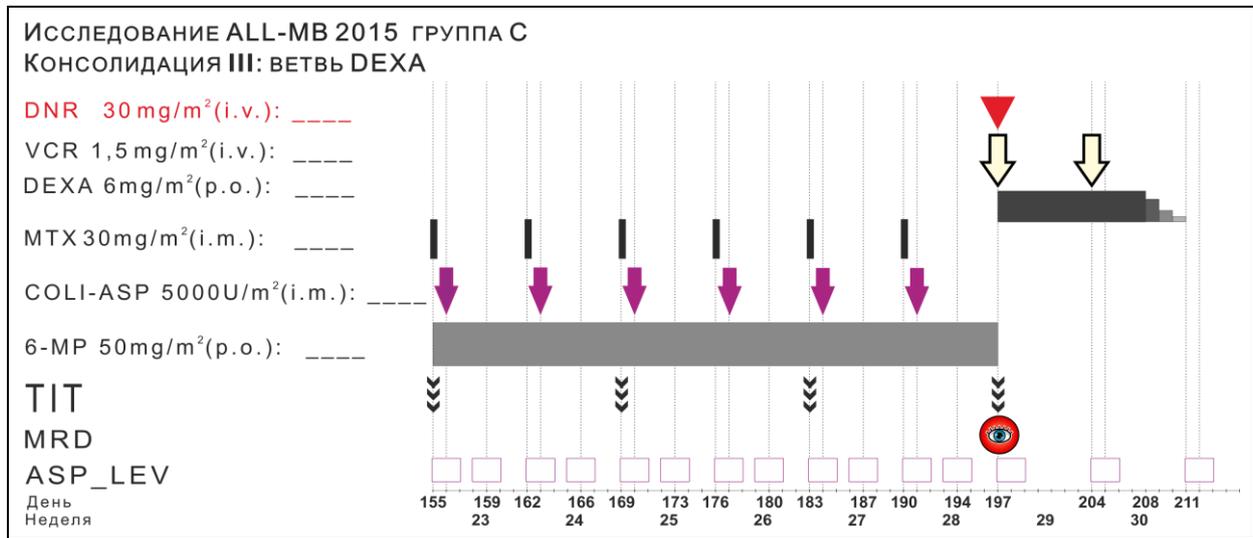
Детали терапии консолидации представлены на рис. 33-38.



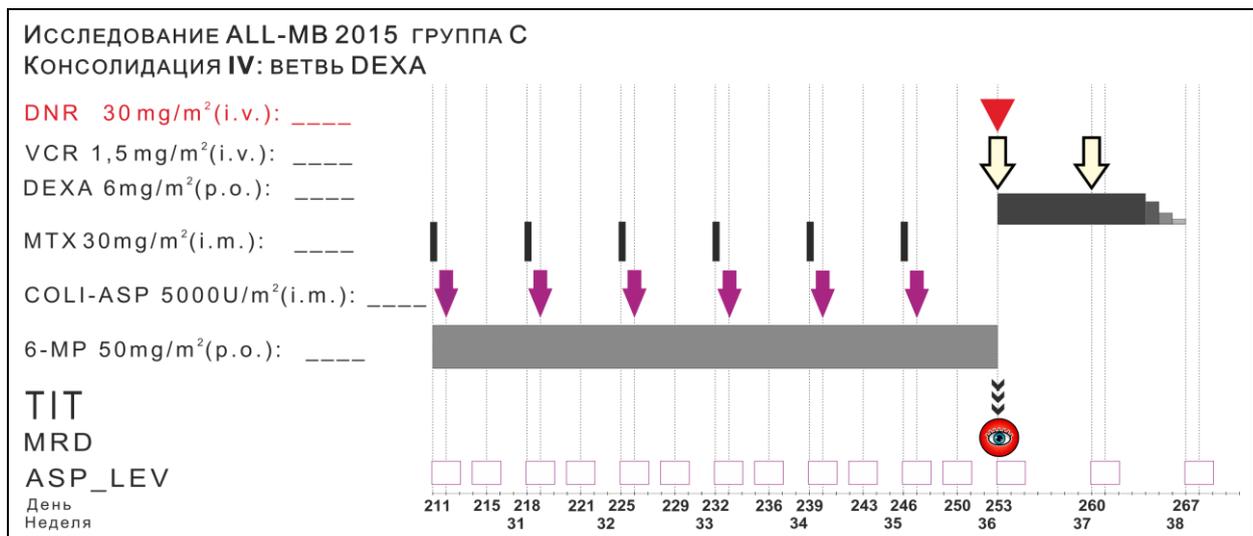
**Рисунок 33.** Консолидация I (S1) для пациентов терапевтической группы «С», рандомизированных на ветвь «дексаметазон»



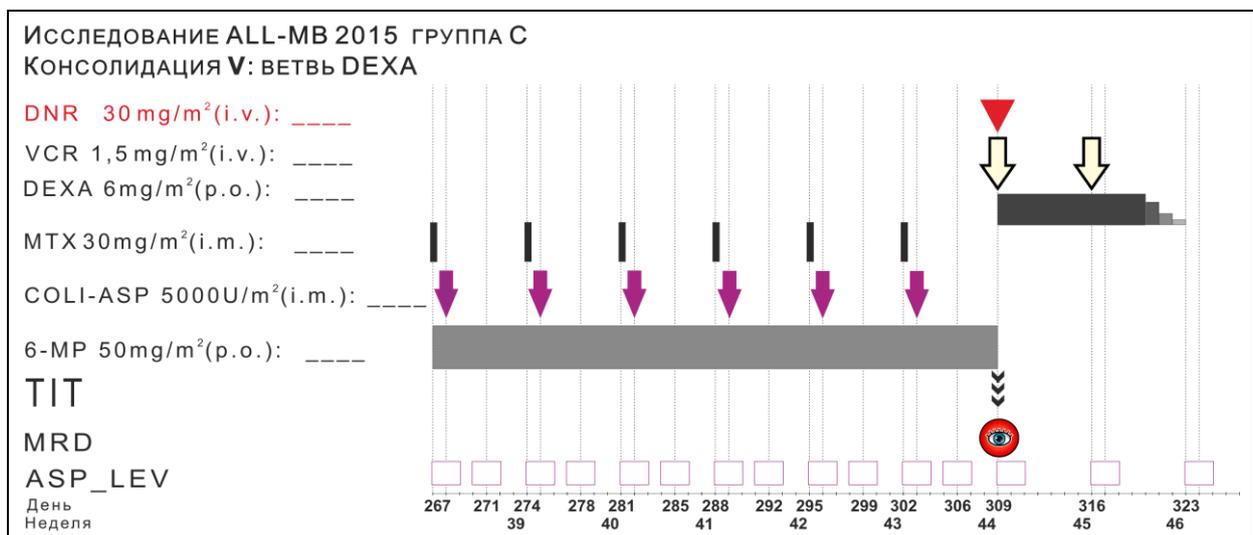
**Рисунок 34.** Консолидация II (S2) для пациентов терапевтической группы «С», рандомизированных на ветвь «дексаметазон»



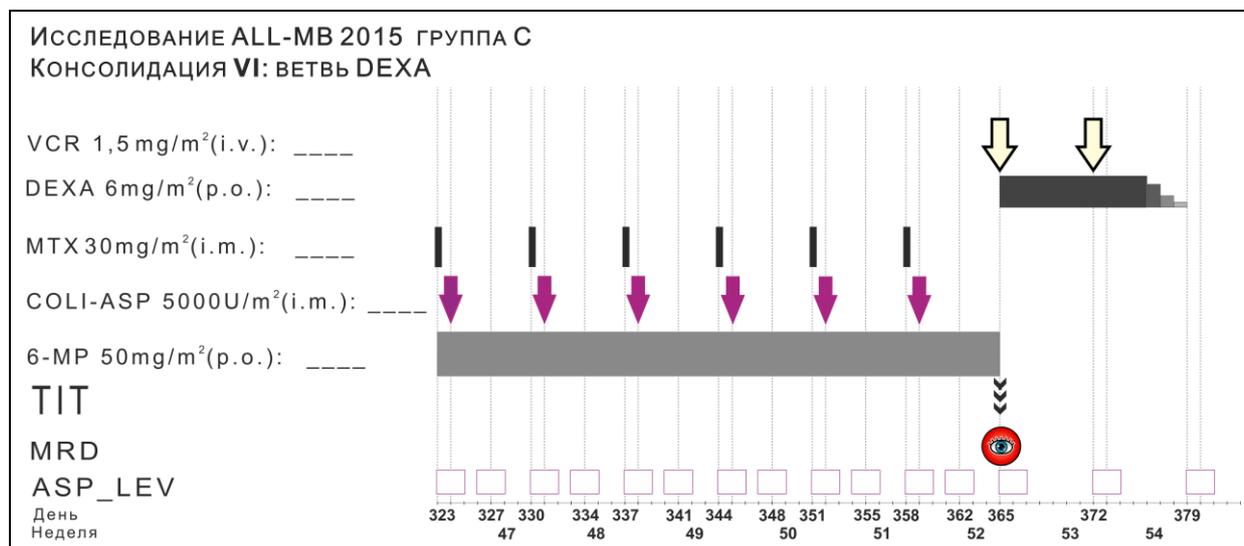
**Рисунок 35.** Консолидация III (S3) для пациентов терапевтической группы «С», рандомизированных на ветвь «дексаметазон»



**Рисунок 36.** Консолидация IV (S4) для пациентов терапевтической группы «С», рандомизированных на ветвь «дексаметазон»



**Рисунок 37.** Консолидация V (S5) для пациентов терапевтической группы «С», рандомизированных на ветвь «дексаметазон»



**Рисунок 38.** Консолидация VI (S6) для пациентов терапевтической группы «С», рандомизированных на ветвь «дексаметазон»

**6-MP (6-меркаптопурин):** 50 мг/м<sup>2</sup> в день per os ежедневно в сроки, указанные в таблице:

Дни приема	Недели протокола	Фаза терапии
с 43 по 84 включительно	7-12	S1
с 99 по 140 включительно	15-20	S2
с 155 по 196 включительно	23-28	S3
с 211 по 254 включительно	31-36	S4
с 267 по 308 включительно	39-44	S5
с 323 по 364 включительно	47-52	S6

**MTX (Метотрексат):** 30 мг/м<sup>2</sup> внутримышечно 1 раз в неделю в сроки, указанные в таблице:

Дни введений	Недели протокола	Фаза терапии
43, 50, 57, 64, 71, 78	7-12	S1
99, 106, 113, 120, 127, 134	15-20	S2
155, 162, 169, 176, 183, 190	23-28	S3
211, 218, 225, 232, 239, 246	31-36	S4
267, 274, 281, 288, 295, 302	39-44	S5
323, 330, 337, 344, 351, 358	47-52	S6

**Указанные дозы 6-MP и метотрексата являются не терапевтическими, а стартовыми!** Юстировка дозы 6-меркаптопурина и метотрексата подробно описана в Главе 28.2.1 (см. стр. 105).

**MTX/ARA-C/PRED интратекально:** интратекальные введения 3-мя препаратами проводятся на фазе S1 четыре раза (7, 9, 11 и 13 недели – 43, 57, 71 и 85-й дни); на фазе S2 четыре раза (15, 17, 19 и 21 недели – 99, 113, 127 и 141-й дни); на фазе S3 четыре раза (23, 25, 27 и 29 недели – 155, 169, 183 и 197-й дни); на фазе S4 один раз (37 неделя – 253-й день); на фазе S5 один раз (45 неделя – 309-й день); на фазе S6 один раз (53 неделя – 365-й день). Дозы препаратов аналогичны таковым в индукции.

**L-ASP (L-аспарагиназа):** ASP-COLIMEDAC в дозе 5 000ЕД/м<sup>2</sup> вводится строго внутримышечно 1 раз в неделю ровно через сутки после введения метотрексата, в сроки, указанные в таблице:

Дни введений	Недели протокола	Фаза терапии
44, 51, 58, 65, 72, 79	7-12	S1
100, 107, 114, 121, 128, 135	15-20	S2
156, 163, 170, 177, 184, 191	23-28	S3
212, 219, 226, 233, 240, 247	31-36	S4
268, 275, 282, 289, 296, 303	39-44	S5
324, 331, 338, 345, 352, 359	47-52	S6

В случаях временной отмены 6-MP и метотрексата или уменьшения их доз в связи с лейкопенией (нейтропенией) терапия L-ASP продолжается без перерывов, однако этот период в общую продолжительность лечения не засчитывается.

**Реиндукции** дексаметазон/винкристин проводятся через каждые 6 недель консолидации.

**DEXA (дексаметазон):** В дозе 6 мг/м<sup>2</sup> per os ежедневно на протяжении 10 дней с последующей быстрой отменой в течение 3-х дней – недели 13-14 (85–98 дни), 21-22 недели (141-154 дни), 29-30 недели (197–210 дни), 37-38 недели (253-262 дни), 45-46 недели (309-322 дни), 53-54 недели (365-378 дни). Суточная доза препарата распределяется на 2-3 приема с интервалом 8-12 часов.

**VCR (винкристин):** В дозе 1,5 мг/м<sup>2</sup> (максимальная доза 2 мг) вводится внутривенно 1 раз в неделю (в 1-й и 8-й дни реиндукции), недели 13-14 (85, 92 дни), 21-22 недели (141, 148 дни), 29-30 недели (197, 204 дни), 37-38 недели (253, 260 дни), 45-46 недели (309, 316 дни), 53-54 недели (365, 372 дни).

В 1-й день каждой реиндукции (S1, S2, S3, S4, S5, S6) проводится контрольная костномозговая пункция с забором материала для исследования минимальной остаточной болезни (MRD) (для клиник, участвующих в проекте «Исследование MRD»).

**DNR (даунорубин, рубомицин):** в дозе 30 мг/м<sup>2</sup> вводится внутривенно капельно за 6 часов в первый день реиндукции фаз S1, S2, S3, S4 и S5 – на 85 день (13 неделя) на фазе S1; на 141 день (21 неделя) на фазе S2; на 197 день (29 неделя) на фазе S3, на 253 день (37 неделя) на фазе S4; на 309 день (45 неделя) на фазе S5, в один день с введением L-аспарагиназы.

Поддерживающая терапия для терапевтической группы «С» начинается с 55 недели протокола.

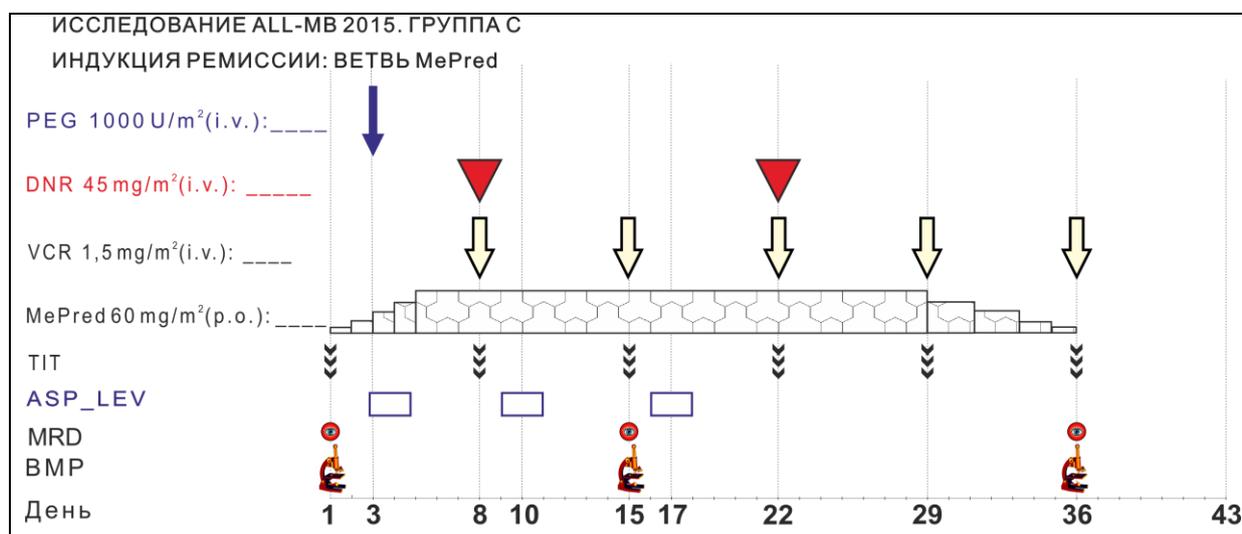
## 19.2. Ветвь с использованием метилпреднизолона в дозе 60 мг/м<sup>2</sup>

Пациенты терапевтической группы «С», рандомизированные на рукав «метилпреднизолон», получают терапию индукции, консолидации S1, S2, S3, S4, S5 и S6, поддерживающую терапию. Пациенты этой группы не облучаются.

При отсутствии ремиссии на 36 день терапии, пациент переводится в терапевтическую группу «Е».

### 19.2.1. Индукционная терапия

Схема терапии представлена на рис. 39.



**Рисунок 39.** Схема индукционной терапии для пациентов группы «С», рандомизированных на ветвь «метилпреднизолон».

### Предварительная фаза – дни с 1-го по 7-ой

**MePred (метилпреднизолон):** Метилпреднизолон – 60 мг/м<sup>2</sup>/сут per os в 2 приёма (введения) в день с интервалом соответственно в 12 часов. Полная суточная доза достигается постепенно в зависимости от инициальной массы опухоли.

**PEG-ASP (ПЭГ-аспарагиназа):** терапия аналогична таковой у пациентов терапевтической группы «С», рандомизированных на рукав «дексаметазон» (см. стр. 62)

### Основная фаза: дни с 8-го по 28-ой

**MePred (метилпреднизолон):** метилпреднизолон в дозе 60 мг/м<sup>2</sup>/сут. принимается per os ежедневно в два приема с интервалом в 12 часов с 8-го по 28-й дни. С 29 дня терапии начинается снижение дозы метилпреднизолона: 29-31 дни – 30 мг/м<sup>2</sup>, 32-34 дни – 15 мг/м<sup>2</sup>, 35-36 дни – 8 мг/м<sup>2</sup>; далее метилпреднизолон отменяется полностью.

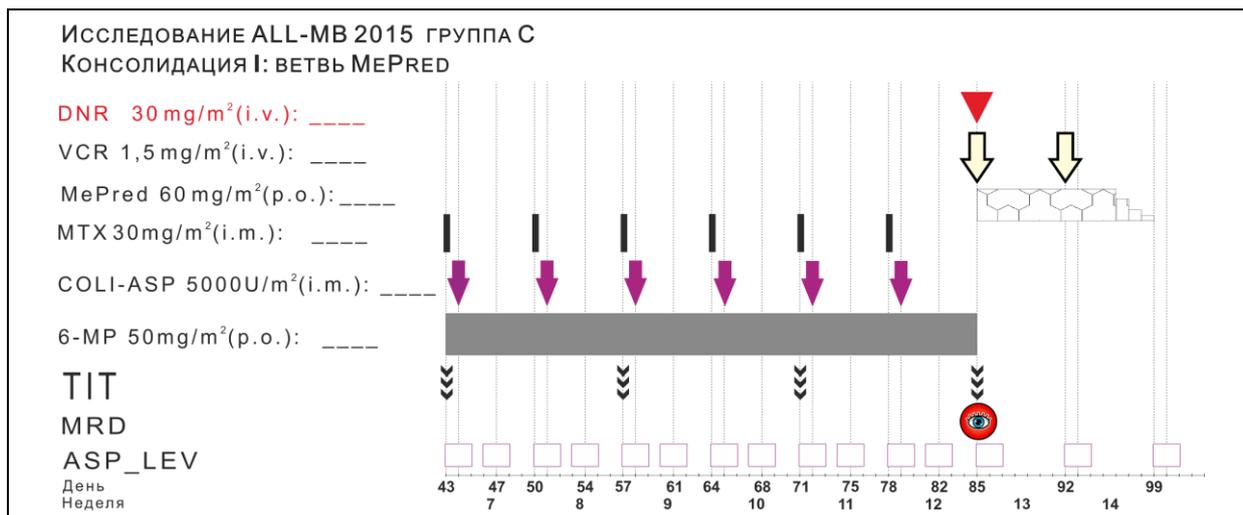
Остальная терапия (VCR, DNR, интратекальная терапия и др.) аналогична таковой на рукаве «дексаметазон» (см. стр. 62).

### 19.2.2. Консолидирующая терапия

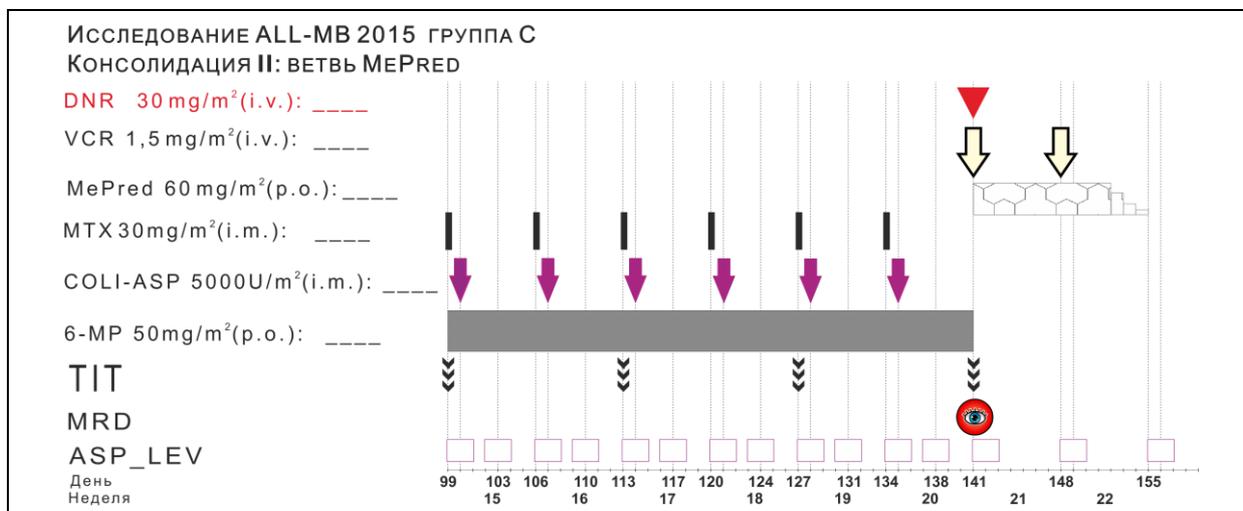
Консолидация состоит из 6-ти фаз: S1, S2, S3, S4, S5 и S6. Каждая фаза представляет собой 6-ти недельную терапию 6-меркаптопурином, метотрексатом и L-аспарагиназой с последующей 2-х недельной реиндукцией «винкристин + метилпреднизолон». В S1, S2 и S3 включены дополнительные интратекальные введения. Пациенты этой группы не облучаются. Поддерживающая терапия начинается на 55 неделе протокола. Длительность ее составляет 50 недель. В реиндукциях на поддерживающей терапии пациенты терапевтической группы «С», рандомизированные на ветвь «метилпреднизолон», также получают метилпреднизолон.

Детали терапии консолидации представлены на рис. 40-45.

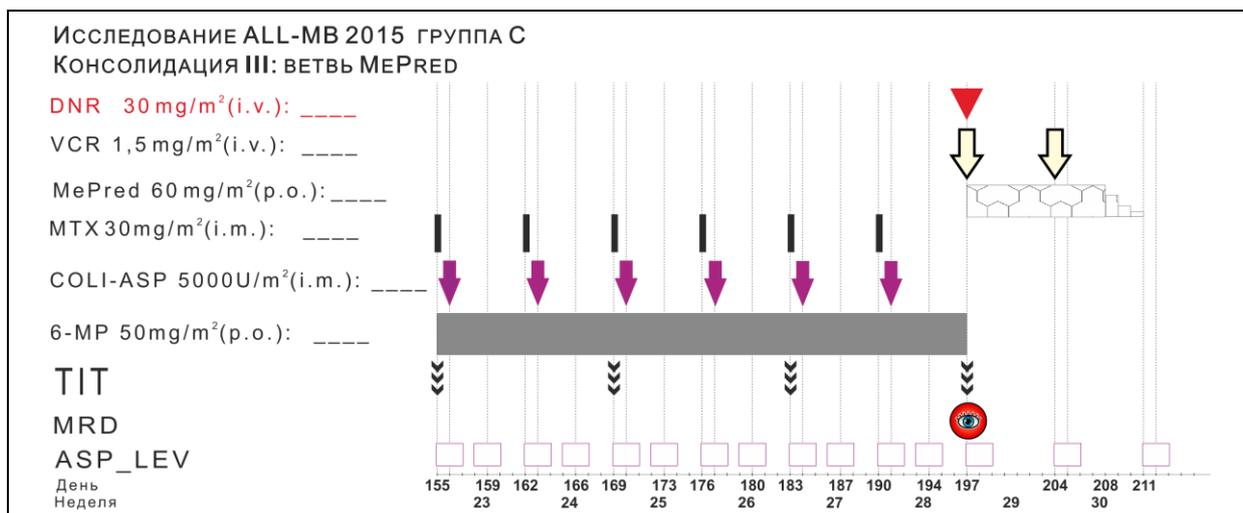
Дозы, сроки и принципы введения **6-MP, MTX, L-ASP** и **DNR** аналогичны таковым на рукаве «дексаметазон» терапевтической группы «С» (см. стр. 62).



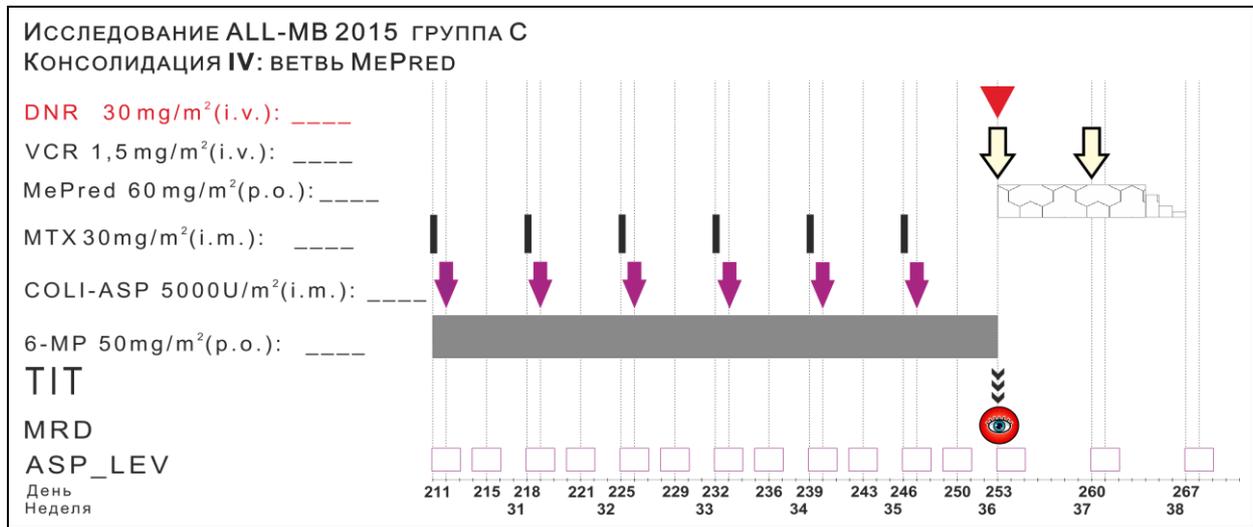
**Рисунок 40.** Консолидация I (S1) для пациентов терапевтической группы «С», рандомизированных на ветвь «метилпреднизолон»



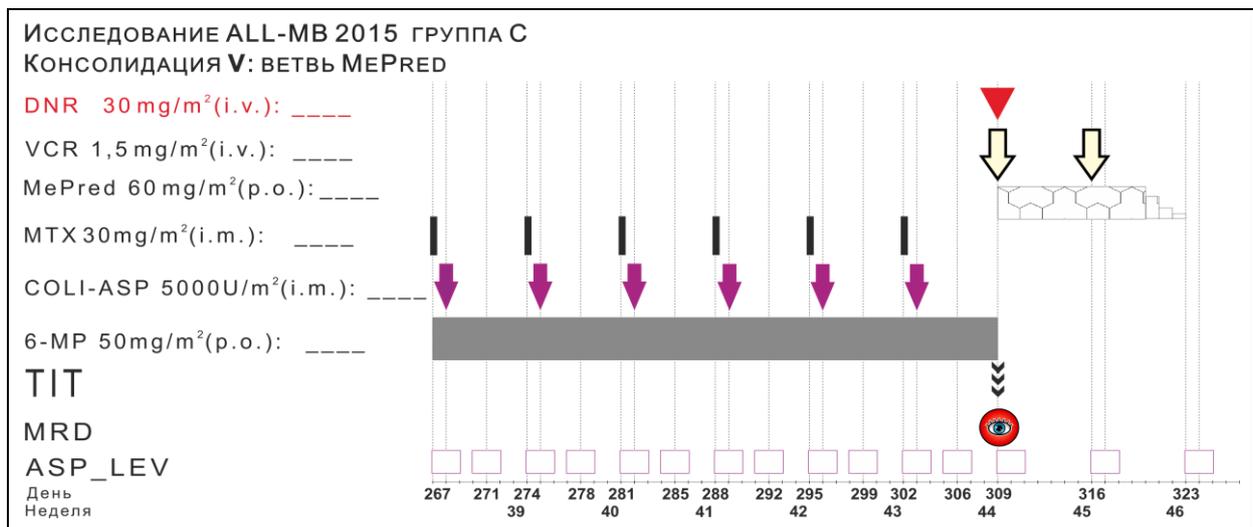
**Рисунок 41.** Консолидация II (S2) для пациентов терапевтической группы «С», рандомизированных на ветвь «метилпреднизолон»



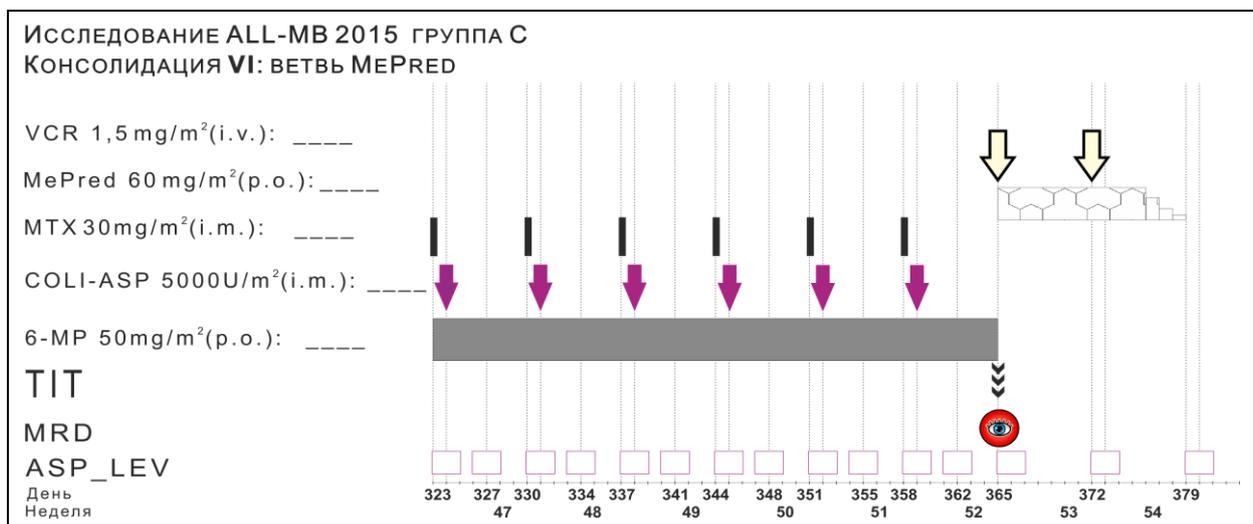
**Рисунок 42.** Консолидация III (S3) для пациентов терапевтической группы «С», рандомизированных на ветвь «метилпреднизолон»



**Рисунок 43.** Консолидация IV (S4) для пациентов терапевтической группы «С», рандомизированных на ветвь «метилпреднизолон»



**Рисунок 44.** Консолидация V (S5) для пациентов терапевтической группы «С», рандомизированных на ветвь «метилпреднизолон»



**Рисунок 45.** Консолидация VI (S6) для пациентов терапевтической группы «С», рандомизированных на ветвь «метилпреднизолон»

**Реиндукции** метилпреднизолон/винкристин проводятся через каждые 6 недель консолидации.

**MePred (метилпреднизолон):** В дозе 60 мг/м<sup>2</sup> per os ежедневно на протяжении 10 дней с последующей быстрой отменой в течение 3-х дней – недели 13-14 (85–98 дни), 21-22 недели (141-154 дни), 29-30 недели (197–210 дни), 37-38 недели (253-262 дни), 45-46 недели (309-322 дни), 53-54 недели (365-378 дни). Суточная доза препарата распределяется на 2-3 приема с интервалом 8-12 часов.

**VCR (винкристин) и DNR (даунорубицин, рубомицин):** Дозы и сроки введения аналогичны таковым на рукаве «дексаметазон» терапевтической группы «С» (см. стр. 62).

Поддерживающая терапия для терапевтической группы «С» начинается с 55 недели протокола.

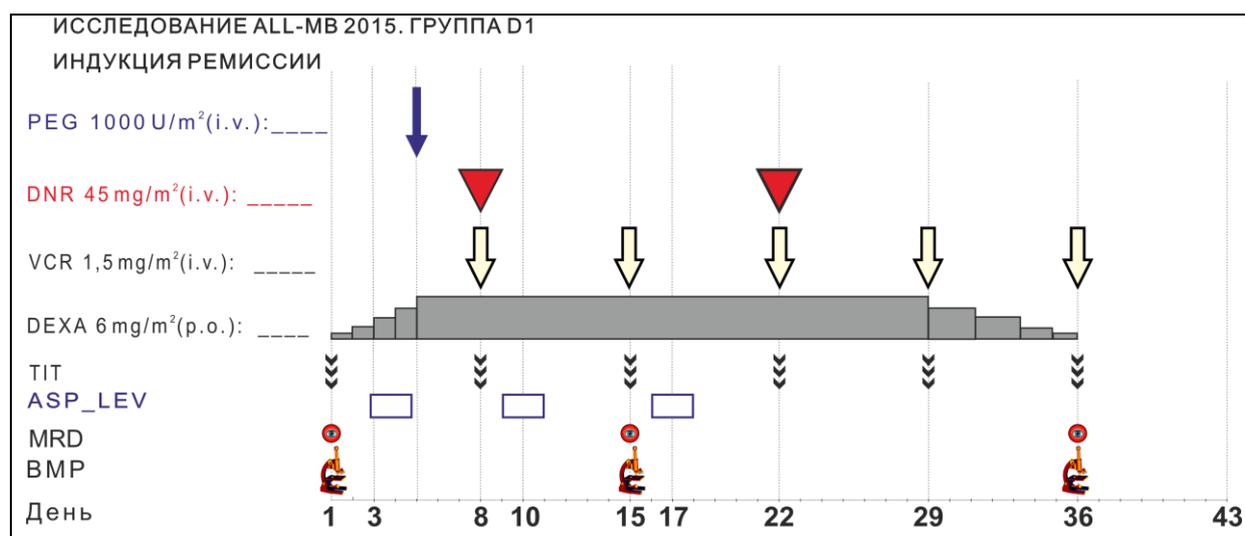
## 20. ТЕРАПИЯ ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ГРУППЫ «D»

### 20.1. Подгруппа «D1»

Пациенты, определённые в *терапевтическую группу «D1»*, получают индукцию с постоянным приемом дексаметазона, консолидации S1, S2, S3 (в зависимости от ветви рандомизации), краниальное облучение в дозе 12 Гр (только пациенты  $\geq 3$  лет) и поддерживающую терапию. Пациенты младше 3 лет не облучаются и должны получать терапию с включением дополнительных интратекальных введений.

#### 20.1.1. Индукционная терапия

Схема терапии представлена на рис. 46.



**Рисунок 46.** Схема индукционной терапии для пациентов группы «D1».

Детали и сроки терапии, дозы препараты аналогичны таковым у пациентов терапевтической группы «B», получавших в индукции ветвь с постоянным приемом дексаметазона (см. стр. 54). ПЭГ-аспарагиназа из-за большой массы опухоли у этих больных вводится на 5 сутки индукции ремиссии.

#### 20.1.2. Консолидирующая терапия

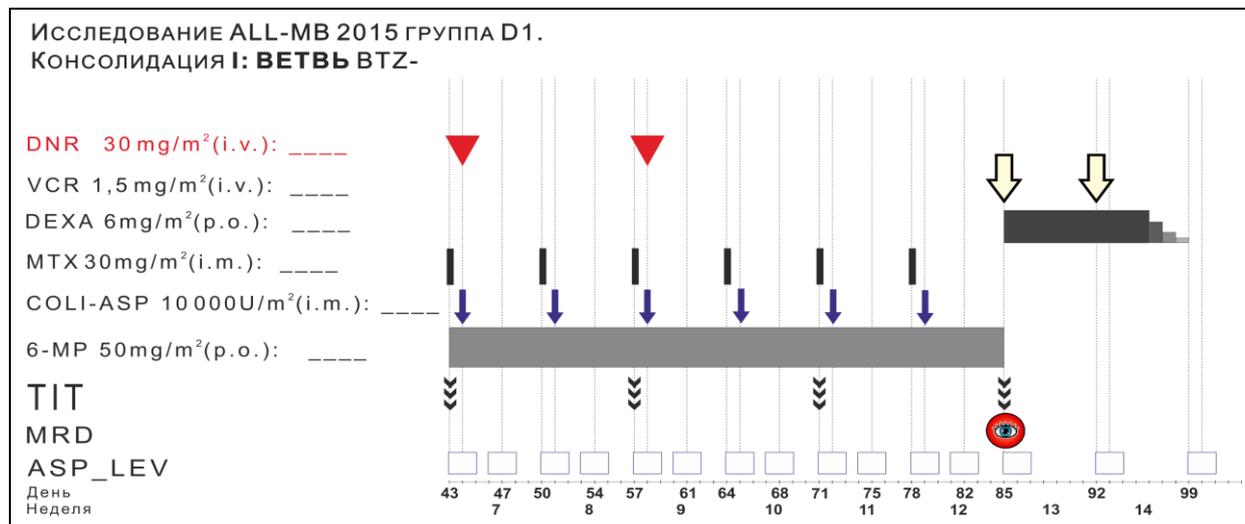
Консолидация состоит из 3-х фаз: S1, S2 и S3. По окончании S3 пациенты этой группы получают краниальное облучение в дозе 12 Гр и поддерживающую терапию, которая начинается на 31 неделе протокола.

Терапию консолидации пациенты группы «D1» получают согласно одной из ветвей рандомизации:

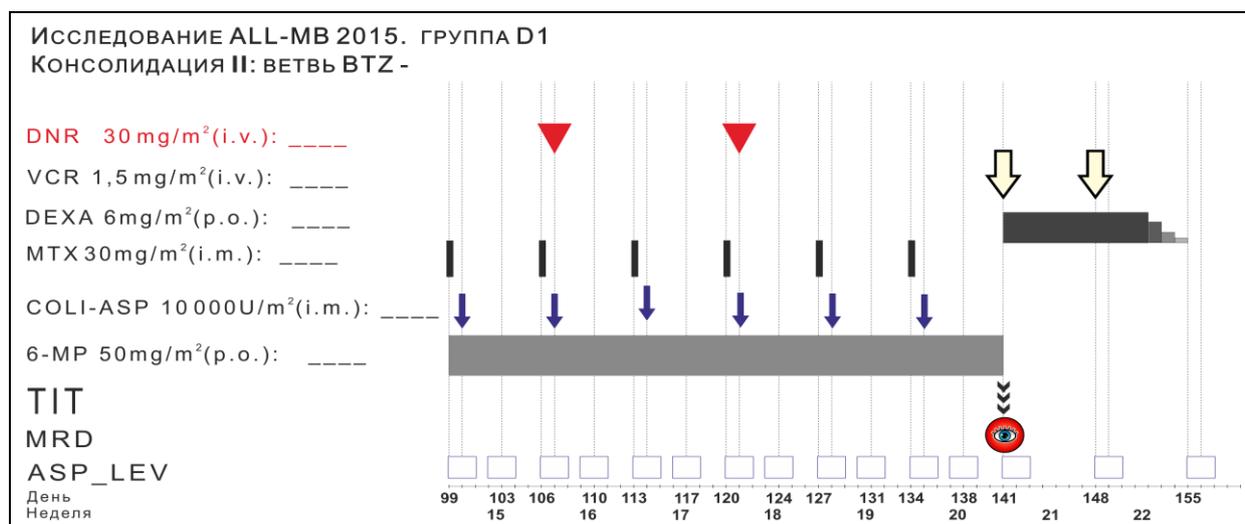
- «BTZ+» с введением бортезомиба (велкейд) в консолидациях S1, S2, S3 (в терапии реиндукции)
- «BTZ-» без использования бортезомиба

##### 20.1.2.1. Консолидирующая терапия – ветвь «бортезомиб (BTZ) минус»

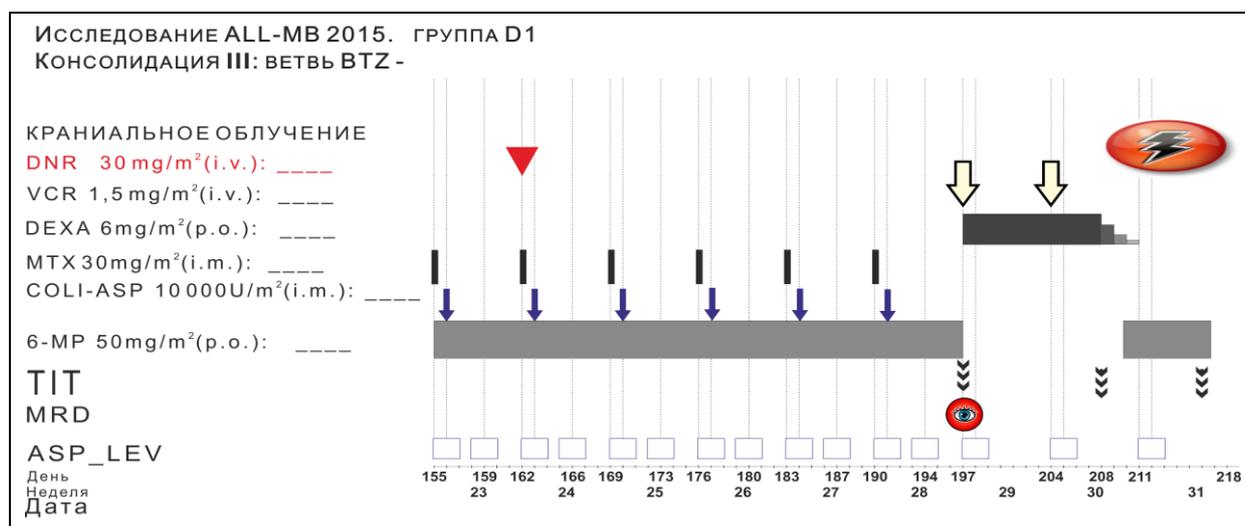
Детали терапии консолидации представлены на рис. 47-49.



**Рисунок 47.** Консолидация I (S1) для пациентов терапевтической группы «D1», рандомизированных на ветвь «BTZ–»



**Рисунок 48.** Консолидация II (S2) для пациентов терапевтической группы «D1», рандомизированных на ветвь «BTZ–»



**Рисунок 49.** Консолидация III (S3) для пациентов терапевтической группы «D1», рандомизированных на ветвь «BTZ–».

Дозы, сроки и принципы введения **6-MP, MTX, L-ASP и DNR** аналогичны таковым в консолидации терапевтической группы «В» для пациентов старше 10 лет (см. стр. 51). У пациентов младше 3-х лет, не получающих краниального облучения, терапия S2 и S3 проводится аналогично схемам для пациентов группы «В» младше 10 лет (см. стр. 56).

**Реиндукции** дексаметазон/винкристин проводятся через каждые 6 недель консолидации.

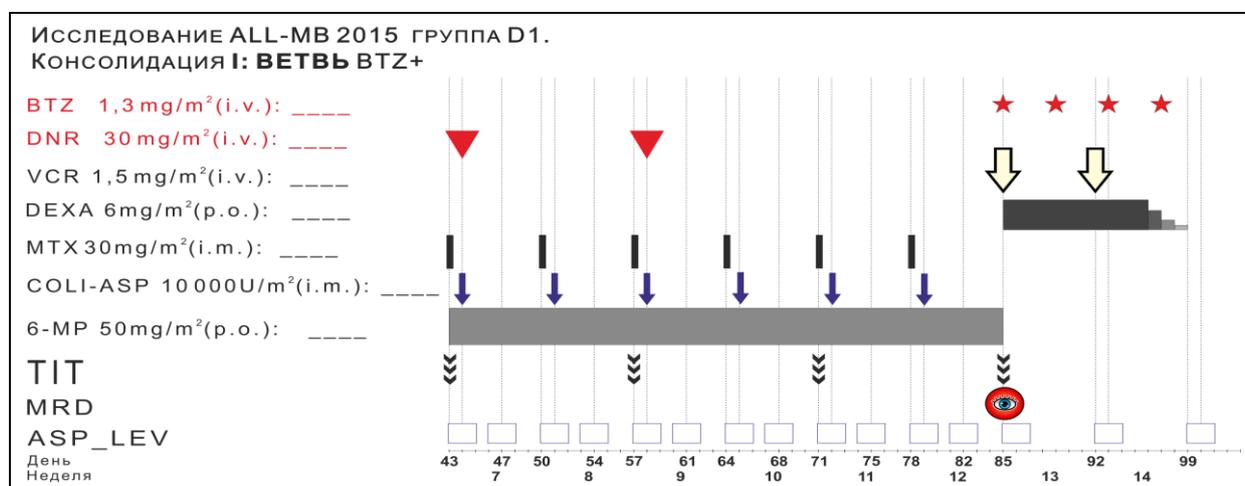
**DEXA (дексаметазон) и VCR (винкристин):** Дозы и сроки введения аналогичны таковым в консолидации терапевтической группы «В».

После окончания консолидации у этих пациентов проводится краниальное облучение.

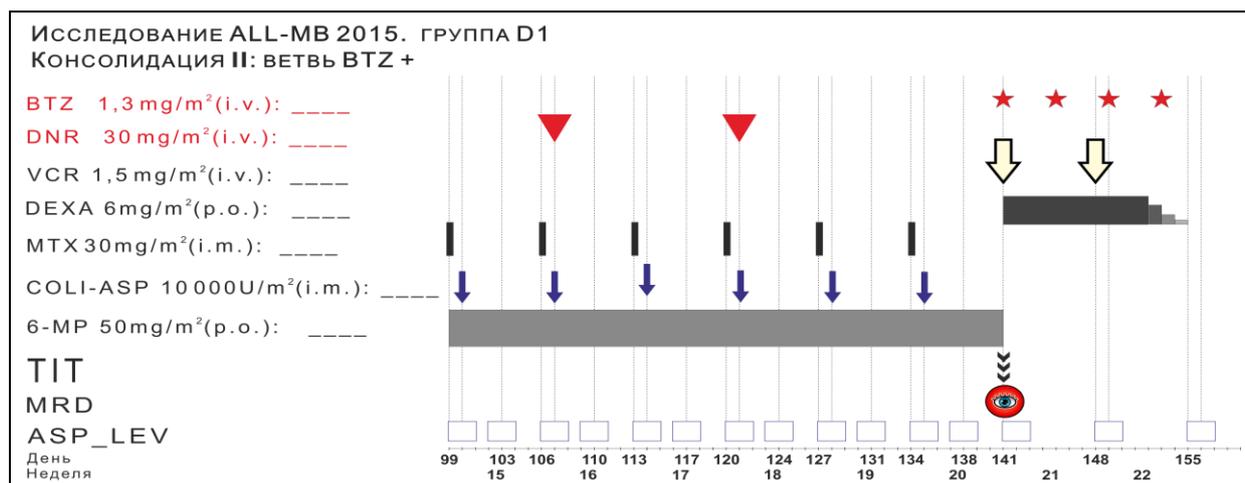
Поддерживающая терапия для терапевтической группы «D1» начинается с 31 недели протокола. Но, пациенты, получающие лучевую терапию, в период ее проведения получают только 6-MP, а введения метотрексата начинаются с 33 недели (по окончании лучевой терапии).

### 20.1.2.2. Консолидирующая терапия – ветвь «бортезомиб (BTZ) плюс»

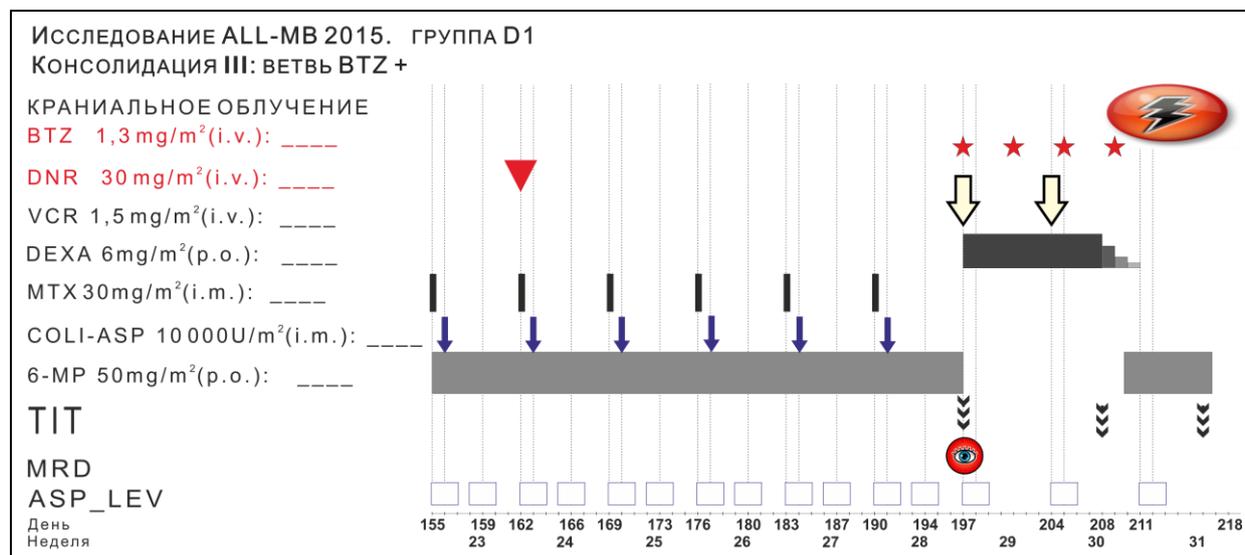
Детали терапии консолидации представлены на рис. 50-52.



**Рисунок 50.** Консолидация I (S1) для пациентов терапевтической группы «D1», рандомизированных на ветвь «BTZ+»



**Рисунок 51.** Консолидация II (S2) для пациентов терапевтической группы «D1», рандомизированных на ветвь «BTZ+»



**Рисунок 52.** Консолидация III (S3) для пациентов терапевтической группы «D1», рандомизированных на ветвь «BTZ+».

Дозы, сроки и принципы введения **6-МП, MTX, DNR, L-ASP, интратекальной терапии** аналогичны таковым в консолидации терапевтической группы «В» для пациентов старше 10 лет (см. стр. 58). У пациентов младше 3-х лет, не получающих краниального облучения, в терапию S2 и S3 должны быть включены дополнительные интратекальные введения аналогично схемам для пациентов группы «В» младше 10 лет (см. стр. 56).

**Реиндукции** дексаметазон/винкристин проводятся через каждые 6 недель консолидации.

**DEXA (дексаметазон) и VCR (винкристин):** Дозы и сроки введения аналогичны таковым на рукаве «бортезомиб–» (см. стр. 73).

**BTZ (бортезомиб):** В дозе 1,3 мг/м<sup>2</sup> вводится в/в болюсно за 3-5 сек с последующим промыванием катетера физиологическим раствором на 85, 89, 92, 96-й дни (13, 14 недели) на фазе S1; на 141, 145, 148, 152-й дни (21, 22 недели) на фазе S2; на 197, 201, 204, 208-й дни (29, 30 недели) на фазе S3.

После окончания консолидации у этих пациентов проводится краниальное облучение.

Поддерживающая терапия для терапевтической группы «D1» начинается с 31 недели протокола. Но, пациенты, получающие лучевую терапию, в период ее проведения получают только 6-МП, а введения метотрексата начинаются с 33 недели (по окончании лучевой терапии).

## 20.2. Подгруппа «D2»

Пациенты, определённые в **терапевтическую группу «D2»**, получают индукцию с постоянным приемом дексаметазона, консолидации S1, S2, S3 (с введением бортезомиба), краниальное облучение в дозе 12 Гр и поддерживающую терапию.

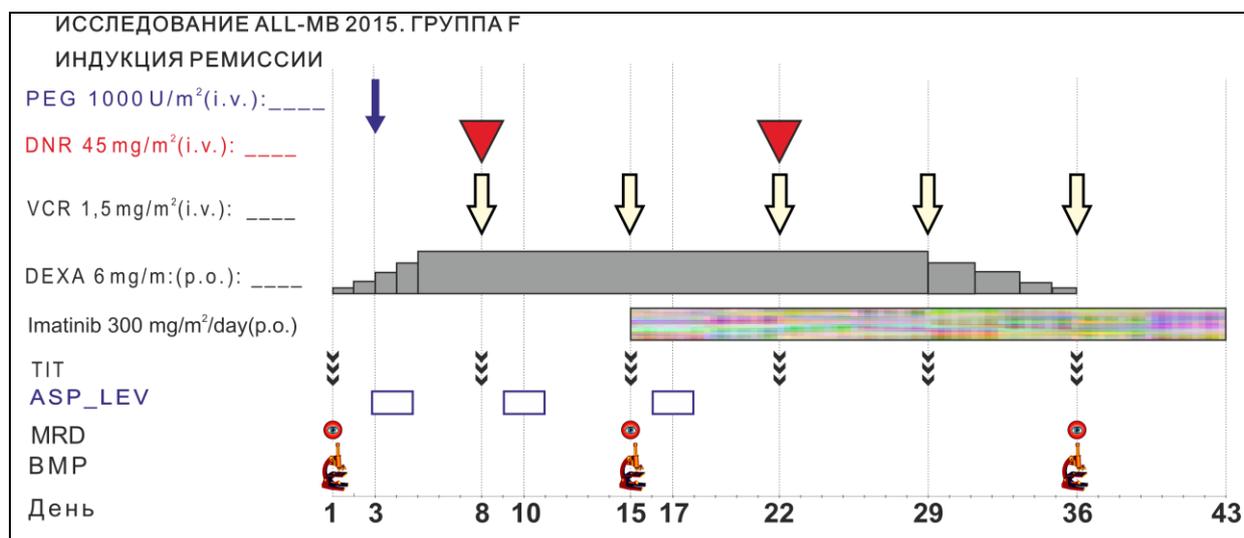
Схемы и детали терапии аналогичны таковым у пациентов терапевтической группы «D1», получавших ветвь «бортезомиб плюс» (см. стр. 71 и стр. 73).

## 21. ТЕРАПИЯ ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ГРУППЫ «F»

Пациенты, определённые в **терапевтическую группу «F»**, не рандомизируются. Терапия у них состоит из индукции, консолидации S1, S2, S3, краниального облучения в дозе 12 Гр (только пациенты  $\geq 3$  лет) и поддерживающей терапии. Пациенты младше 3 лет не облучаются и должны получать терапию с включением дополнительных интратекальных введений.

### 21.1. Индукционная терапия

Схема терапии представлена на рис. 53.



**Рисунок 53.** Схема индукционной терапии для пациентов группы «F».

Детали и сроки терапии, дозы препараты аналогичны таковым у пациентов терапевтической группы «B», получавших в индукции ветвь с постоянным приемом дексаметазона (см. стр. 55)

**Imatinib (Гливек®):** все пациенты с 15 дня индукции получают иматиниб в дозе 300 мг/м<sup>2</sup>/сут per os.

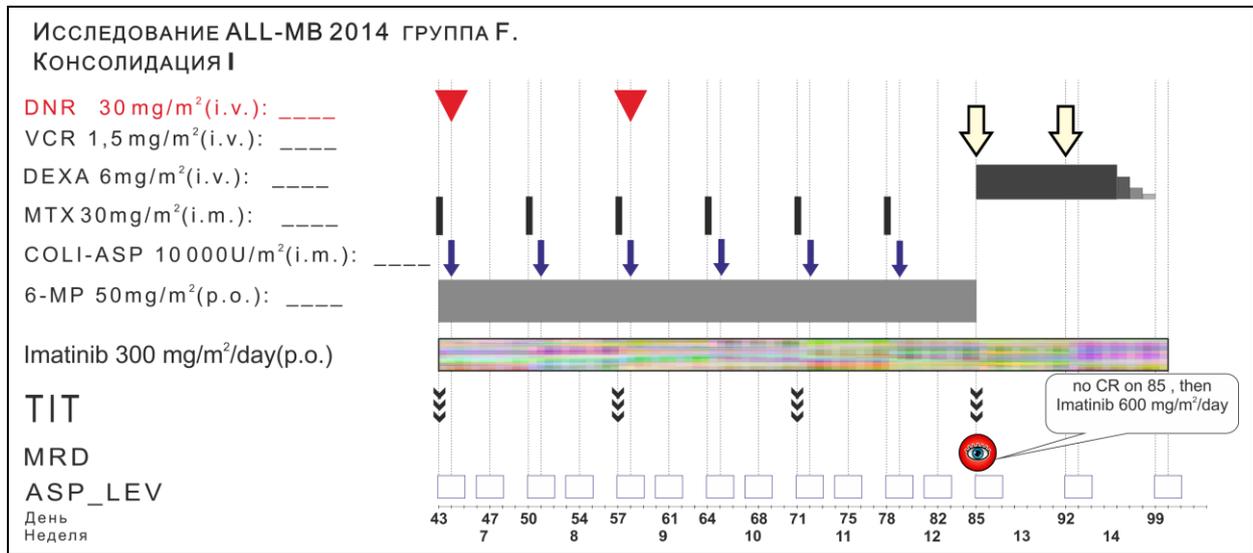
**Костномозговая пункция:** Пункции костного мозга производятся в 0/1, 15 и 36-ой дни с забором материала для морфологического исследования и для определения минимальной резидуальной болезни (MRD) (для клиник, участвующих в проекте «Исследование MRD»). Даже при отсутствии ремиссии на 36 день терапии, пациент продолжает терапию согласно протоколу для данной терапевтической группы (консолидация S1) с последующей оценкой ответа на 84 день терапии.

### 21.2. Консолидирующая терапия

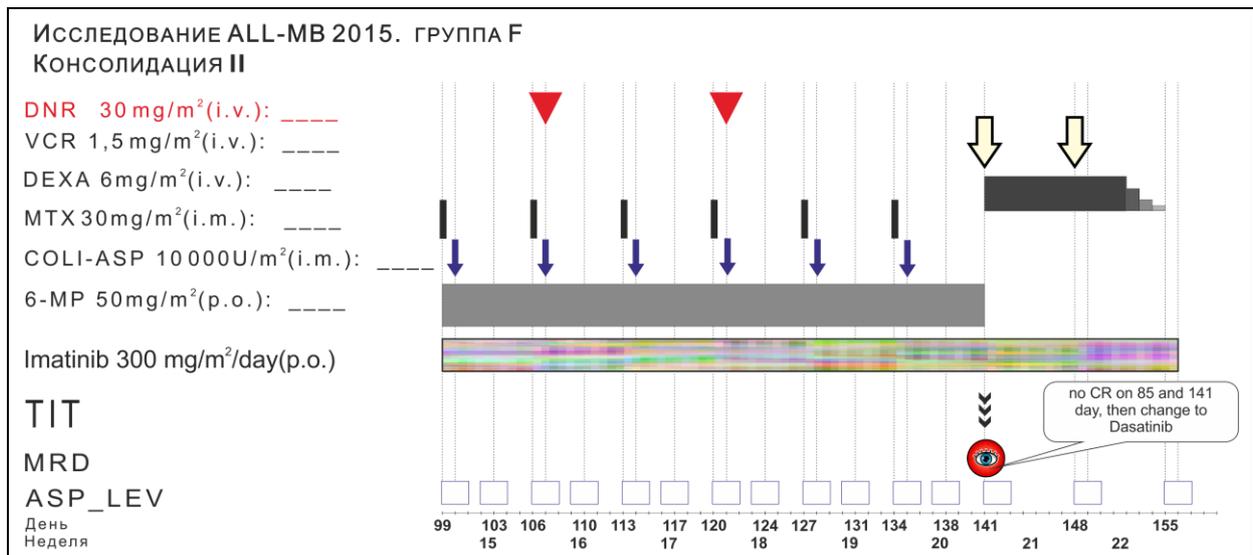
Консолидация состоит из 3-х фаз: S1, S2 и S3. По окончании S3 пациенты этой группы получают краниальное облучение в дозе 12 Гр и поддерживающую терапию, которая начинается на 31 неделе протокола.

Во время всей терапии (начиная с 15 дня индукции и до окончания поддерживающей терапии) проводится лечение иматинибом (гливек) per os.

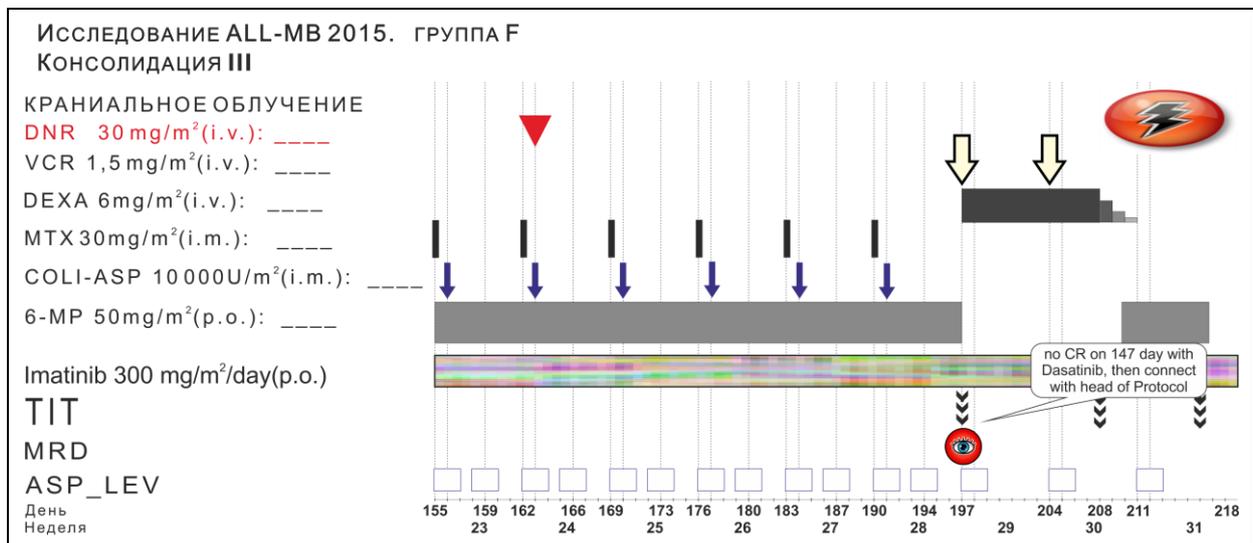
Детали терапии консолидации представлены на рис. 54-56.



**Рисунок 54.** Консолидация I (S1) для пациентов терапевтической группы «F».



**Рисунок 55.** Консолидация II (S2) для пациентов терапевтической группы «F».



**Рисунок 56.** Консолидация III (S3) для пациентов терапевтической группы «F».

**Imatinib (Гливек®):** все пациенты постоянно получают иматиниб в дозе 300 мг/м<sup>2</sup>/сут per os. Отсутствие ремиссии на 36 день индукции на терапию не влияет. При отсутствии ремиссии на 84 день терапии, доза иматиниба увеличивается в 2 раза до 600 мг/м<sup>2</sup>/сут. Повторная оценка ответа на терапию и статуса ремиссии проводится перед началом реиндукции 2 (141 день; 21 неделя).

Пациенты, не достигшие ремиссии после S2, переводятся на терапию ингибиторами тирозинкиназ II поколения – дазатиниб в дозе 80 мг/м<sup>2</sup>/сут для больных моложе 18 лет и 140 мг в сутки для больных 18 лет и старше. При отсутствии ответа на дазатиниб или невозможности его приема **обязателен контакт с руководителем Протокола**.

Остальная терапия (**6-МП, MTX, L-ASP, DNR, интратекальная терапия** и др.) аналогична таковой у пациентов 10 лет и старше терапевтической группы «В» (см. стр. 58). У пациентов младше 3-х лет, не получающих краниального облучения, терапия S2 и S3 проводится аналогично схемам для пациентов группы «В» младше 10 лет (см. стр. 56).

**Реиндукции** дексаметазон/винкристин проводятся через каждые 6 недель консолидации.

Дозы, сроки и принципы введения DEXA и VCR аналогичны таковым у пациентов 10 лет и старше терапевтической группы «В» (см. стр. 58).

В 1-й день каждой реиндукции (S1, S2, S3) проводится контрольная костномозговая пункция с забором материала для исследования минимальной остаточной болезни (MRD) (для клиник, участвующих в проекте «Исследование MRD»).

После окончания консолидации, у этих пациентов проводится краниальное облучение.

Поддерживающая терапия для терапевтической группы «F» начинается с 31 недели протокола. Но, пациенты, получающие лучевую терапию, в период ее проведения получают только 6-МП, а введения метотрексата начинаются с 33 недели (по окончании лучевой терапии).

## 22. ТЕРАПИЯ ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ С ИНИЦИАЛЬНЫМ ПОРАЖЕНИЕМ ЦНС

### 22.1. Терапевтические группы «В» и «1221-IR»

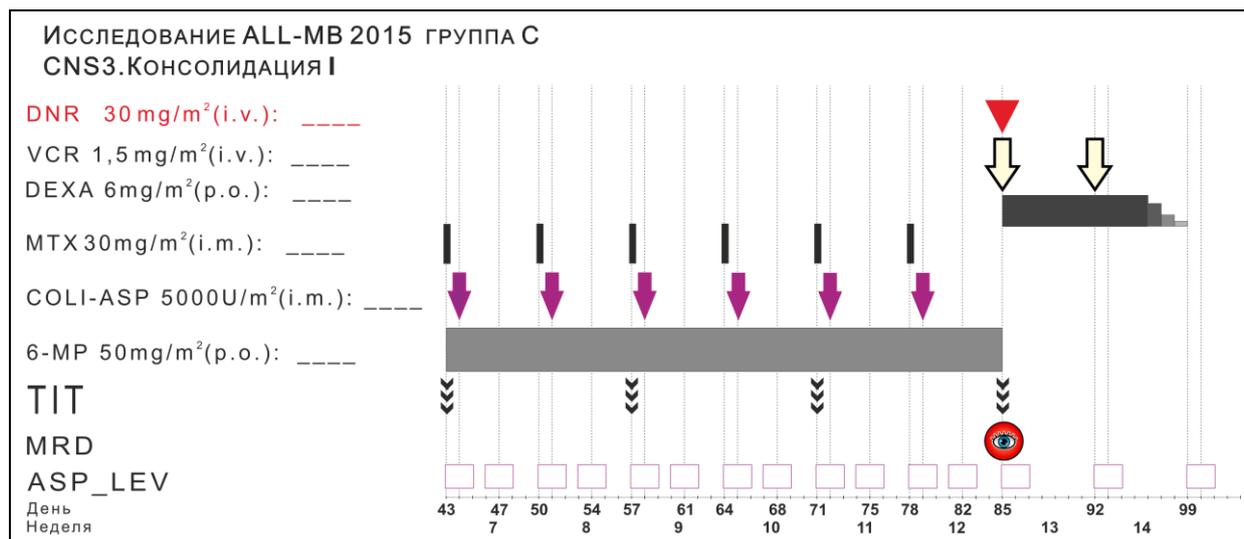
Пациенты с инициальным поражением ЦНС, относящиеся по другим критериям в терапевтическую группу «В» или группу «1221-IR», получают индукцию с постоянным приемом дексаметазона, консолидации S1, S2, S3, краниальное облучение в дозе 12 Гр и поддерживающую терапию.

Вся терапия аналогична таковой у пациентов старше 10 лет терапевтической группы В (см. Главу 16, стр. 55 и стр. 58).

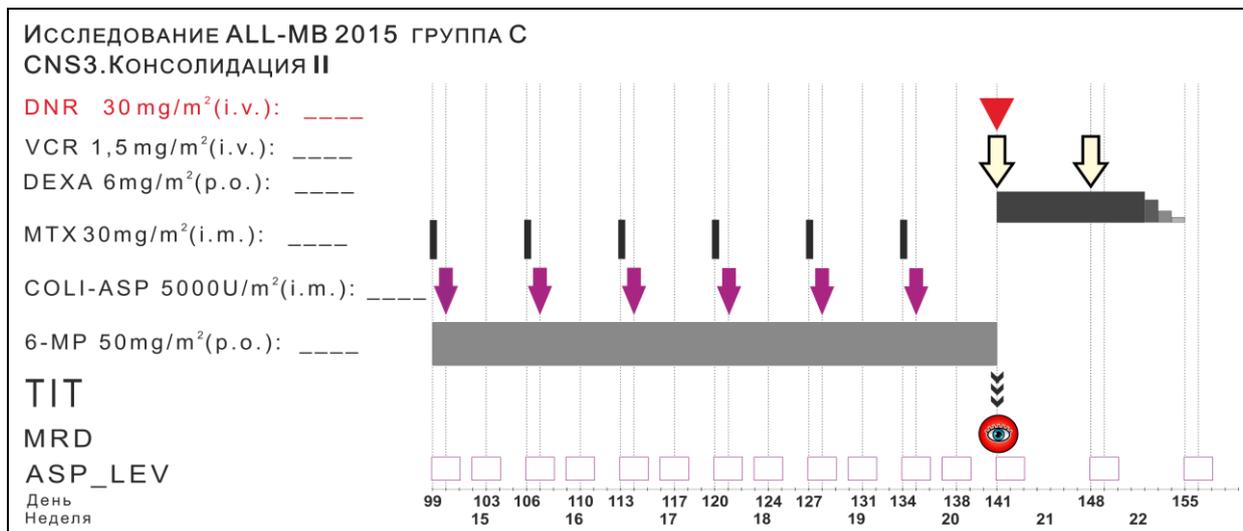
### 22.2. Терапевтическая группа «С»

Пациенты с инициальным поражением ЦНС, относящиеся по другим критериям в терапевтическую группу «С», получают индукцию с дексаметазоном, консолидации S1, S2, S3, S4, S5, S6, краниальное облучение в дозе 12 Гр **после 3-й консолидации** и поддерживающую терапию. После лучевой терапии метотрексат интратекально больше не вводится (риск лейкоэнцефалопатии!).

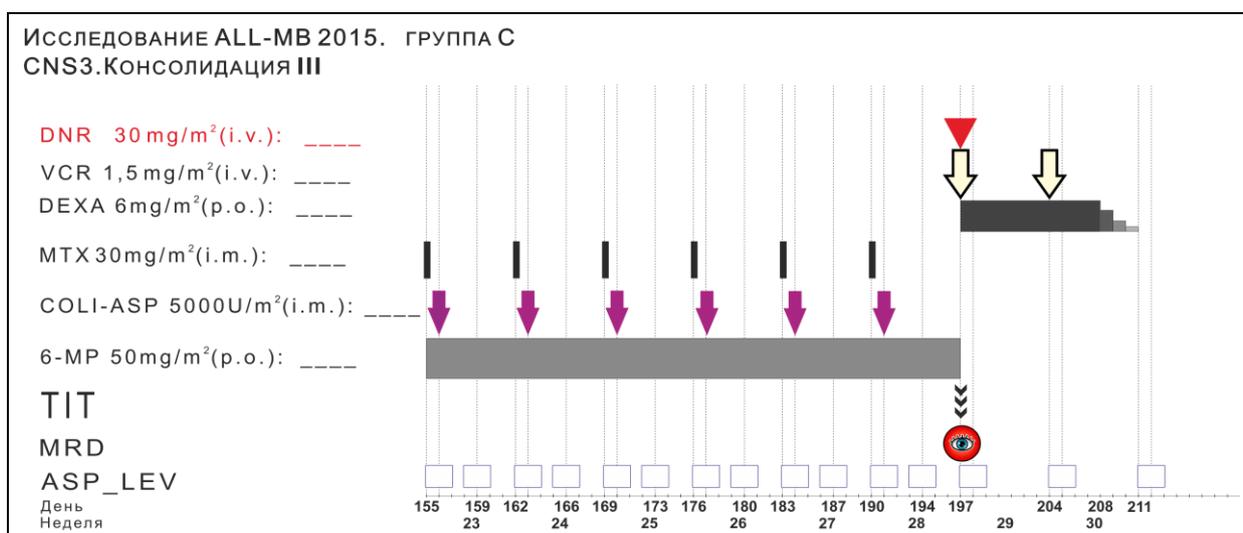
Терапия индукции аналогична таковой у пациентов группы «С», получающих ветвь с дексаметазоном. Схемы терапии консолидаций представлены на рис. 57-62. Детали и сроки терапии, дозы препаратов аналогичны таковым у пациентов терапевтической группы «С», получающих терапию в соответствии с веткой «дексаметазон» (см. стр. 62). Терапия отличается только сроками введения DNR (дозы препарата не меняются) и количеством и сроками проведения интратекальных введений (см. схемы).



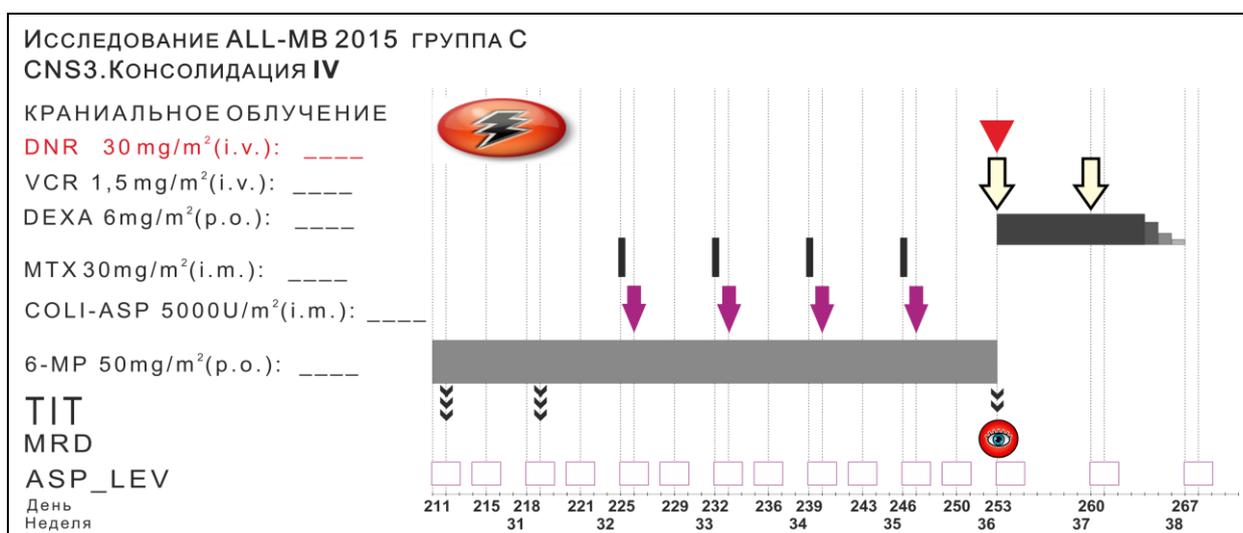
**Рисунок 57.** Консолидация I (S1) для пациентов с ЦНС III терапевтической группы «С».



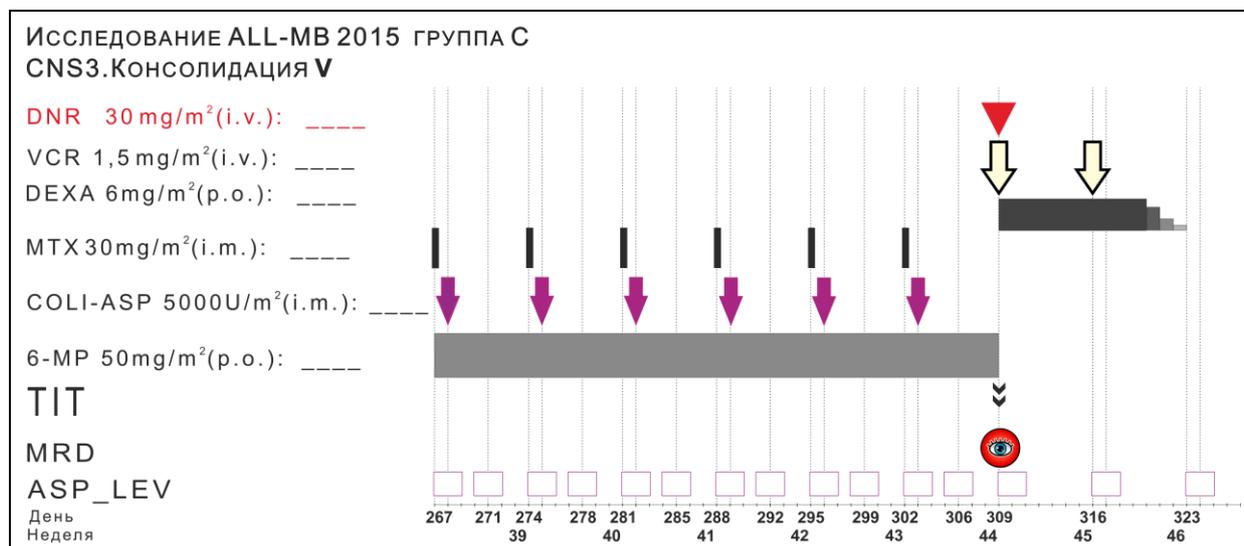
**Рисунок 58.** Консолидация II (S2) для пациентов с ЦНС III терапевтической группы «С».



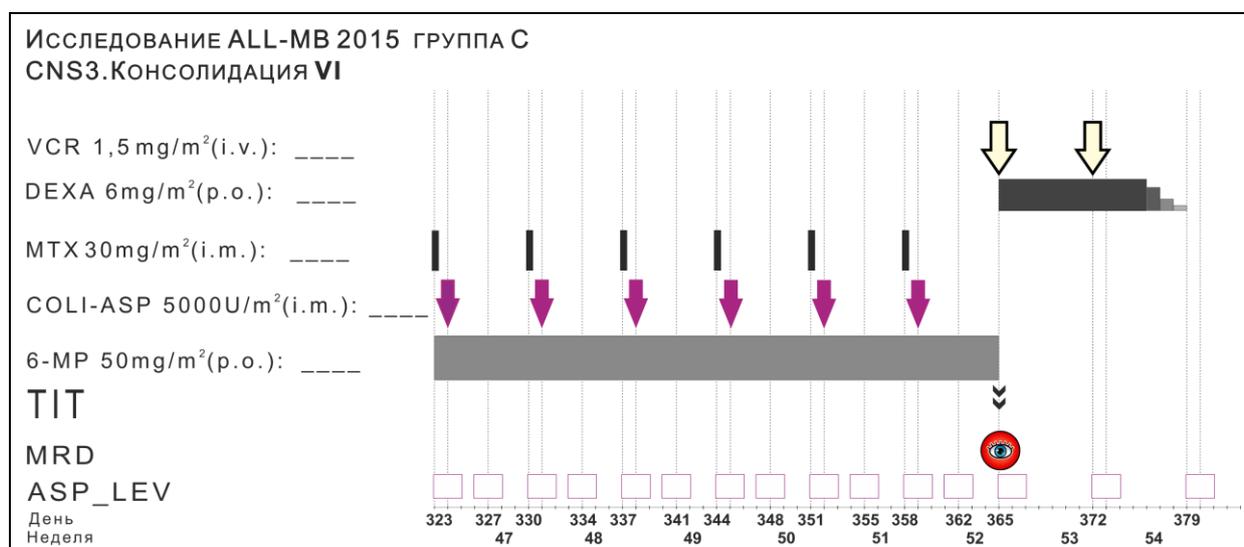
**Рисунок 59.** Консолидация III (S3) для пациентов с ЦНС III терапевтической группы «С».



**Рисунок 60.** Консолидация IV (S4) для пациентов с ЦНС III терапевтической группы «С».



**Рисунок 61.** Консолидация V (S5) для пациентов с ЦНС III терапевтической группы «С».



**Рисунок 62.** Консолидация VI (S6) для пациентов с ЦНС III терапевтической группы «С».

### 22.3. Терапевтическая группа «D»

Пациенты с инициальным поражением ЦНС, относящиеся по другим критериям к терапевтической группе «D», получают индукцию с постоянным приемом дексаметазона, консолидации S1, S2, S3 (без бортезомиба), краниальное облучение в дозе 12 Гр и поддерживающую терапию.

Схемы и детали терапии аналогичны таковым у пациентов терапевтической группы «D1», получавших ветвь «бортезомиб минус» (см. стр. 71).

## 23. ТЕРАПИЯ ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ГРУППЫ «Т-LR»

Пациенты, определённые в **терапевтическую группу «Т-LR»**, перед началом индукции рандомизируются и получают терапию согласно одному из рукавов рандомизации:

- рукав «даунорубицин» с использованием даунорубицина в качестве антрациклинового препарата в течение **всей терапии** (индукция, консолидации)
- рукав «идарубицин» с использованием идарубицина в качестве антрациклинового препарата в течение **всей терапии** (индукция, консолидации)

Пациенты с CD1a+ Т-ОЛЛ, относившиеся изначально к группе «Т-LR», при плохом ответе на 8 день терапии ( $\geq 1000$  бластных клеток/мкл периферической крови) или при плохом ответе на 15 день ( $\geq 30\%$  бластных клеток в костном мозге) переводятся в группу «Т-IR» и дальнейшую терапию получают согласно ее терапевтическому плану. При отсутствии ремиссии на 36 день терапии, эти пациенты переводятся в группу «Т-HR».

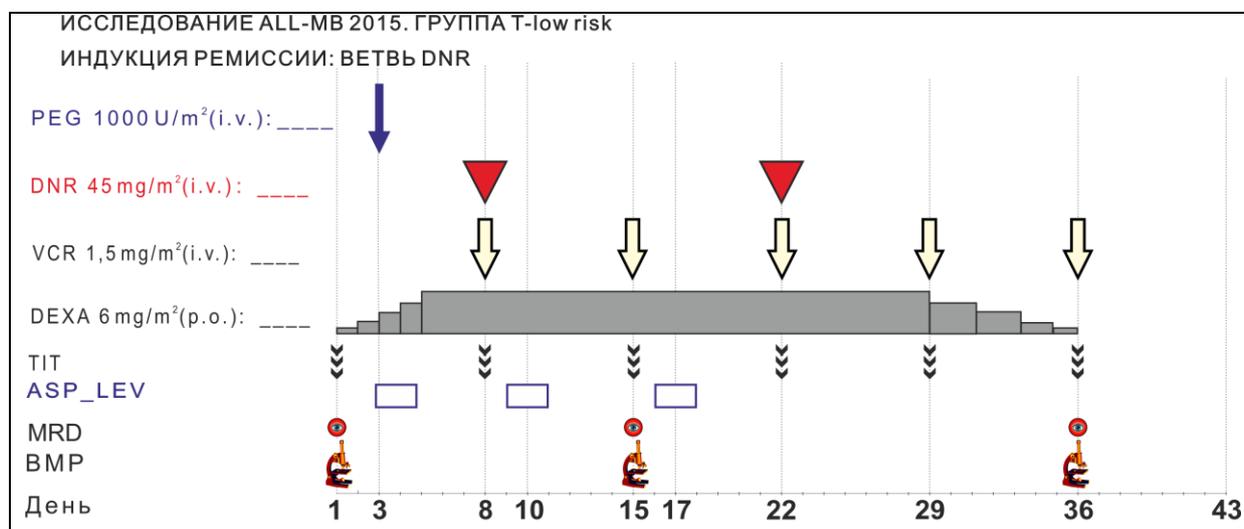
Пациенты с CD1a- Т-ОЛЛ, относившиеся изначально к группе «Т-LR», при плохом ответе на 8 день терапии ( $\geq 1000$  бластных клеток/мкл периферической крови) или при наличии на 15 день  $\geq 10\% < 30\%$  бластных клеток в костном мозге переводятся в группу «Т-IR» и дальнейшую терапию получают согласно ее терапевтическому плану. При наличии на 15 день  $\geq 30\%$  бластных клеток в костном мозге или при отсутствии ремиссии на 36 день терапии, эти пациенты переводятся в группу «Т-HR».

### 23.1. Ветвь с использованием даунорубицина

Пациенты терапевтической группы «Т-LR», рандомизированные на рукав «даунорубицин», получают терапию индукции, консолидации S1, S2 и S3, поддерживающую терапию. Пациенты этой группы не облучаются.

#### 23.1.1. Индукционная терапия

Схема терапии представлена на рис. 56.



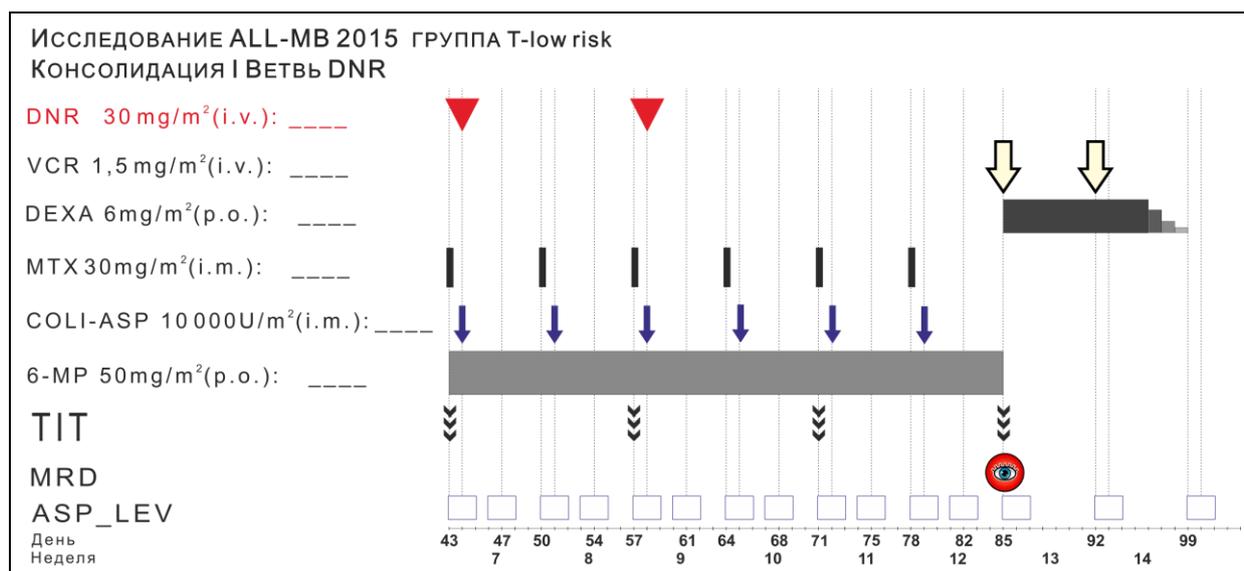
**Рисунок 63.** Схема индукционной терапии для пациентов группы «Т-LR», рандомизированных на ветвь «даунорубицин».

Детали и сроки терапии, дозы препараты аналогичны таковым у пациентов терапевтической группы «В», получавших в индукции ветвь с постоянным приемом дексаметазона (см. стр. 54).

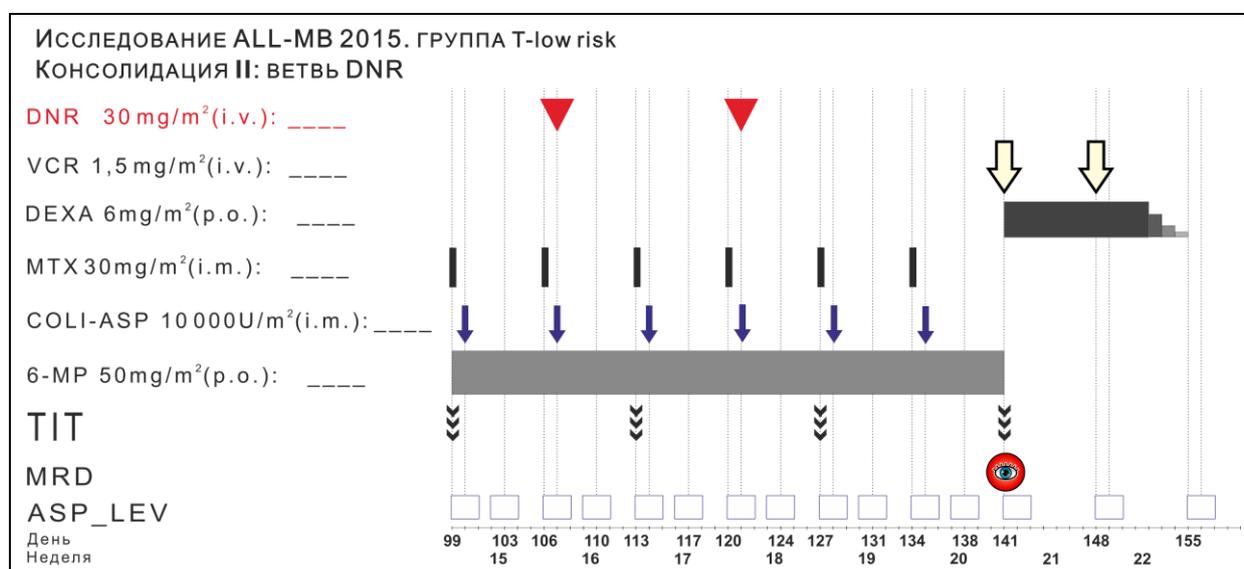
### 23.1.2. Консолидирующая терапия

Консолидация состоит из 3-х фаз: S1, S2 и S3. Каждая фаза представляет собой 6-ти недельную терапию 6-меркаптопурином, метотрексатом и L-аспарагиназой с последующей 2-х недельной реиндукцией «винкристин + дексаметазон». Пациенты этой группы получают дополнительные интратекальные введения в течение консолидации и не облучаются. Поддерживающая терапия начинается на 31 неделе протокола.

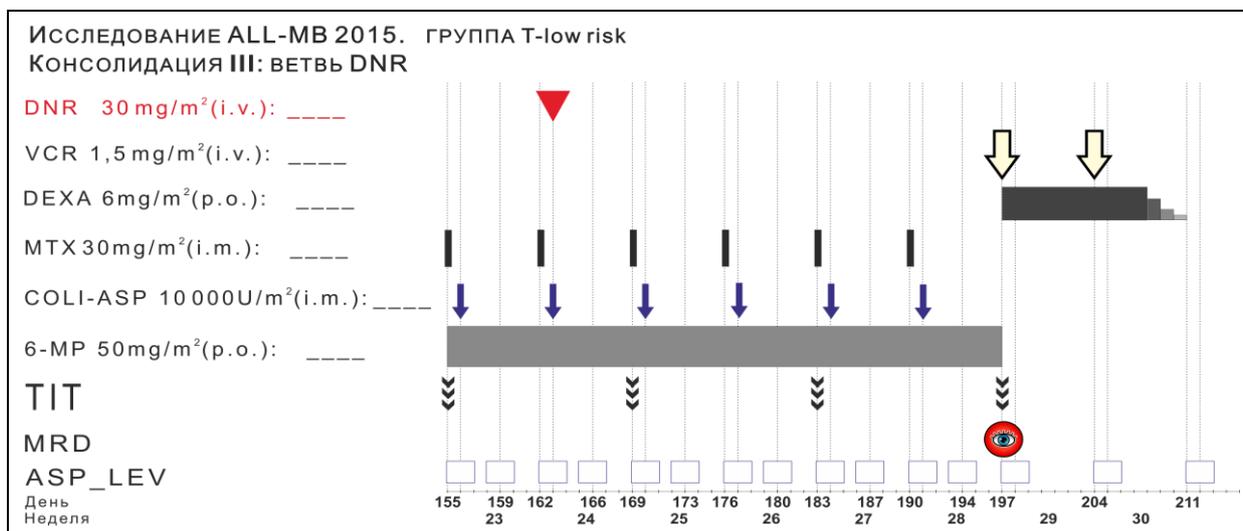
Детали терапии консолидации представлены на рис. 64-66.



**Рисунок 64.** Консолидация I (S1) для пациентов терапевтической группы «Т-LR», рандомизированных на ветвь «даунорубин»



**Рисунок 65.** Консолидация II (S2) для пациентов терапевтической группы «Т-LR», рандомизированных на ветвь «даунорубин»



**Рисунок 66.** Консолидация III (S3) для пациентов терапевтической группы «T-LR», рандомизированных на ветвь «даунорубицин»

Детали и сроки терапии, дозы препараты аналогичны таковым у пациентов терапевтической группы «В» младше 10 лет (см. стр. 56). Пациенты этой группы получают дополнительные интратекальные введения в консолидациях 1 и 2 и не облучаются.

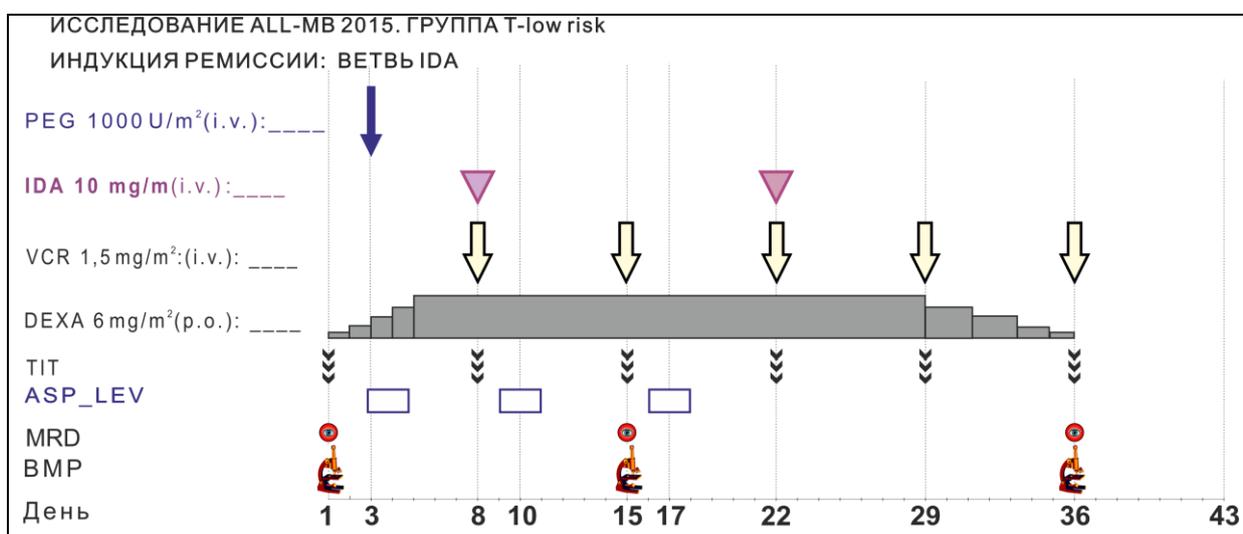
Поддерживающая терапия для терапевтической группы «T-LR» начинается с 31 недели протокола.

### 23.2. Ветвь с использованием идарубицина

Пациенты терапевтической группы «T-LR», рандомизированные на рукав «идарубицин», получают терапию индукции, консолидации S1, S2 и S3, поддерживающую терапию. Пациенты этой группы не облучаются.

#### 23.2.1. Индукционная терапия

Схема терапии представлена на рис. 67.



**Рисунок 67.** Схема индукционной терапии для пациентов группы «T-LR», рандомизированных на ветвь «идарубицин».

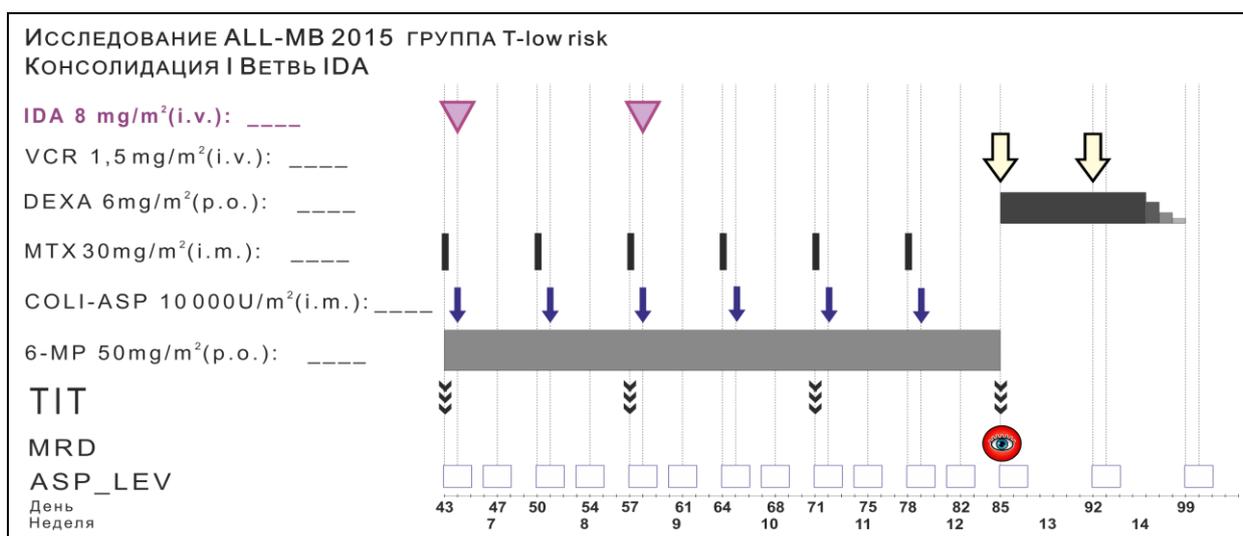
Детали и сроки терапии, дозы препараты аналогичны таковым у пациентов терапевтической группы «Т-LR», получающих рукав «даунорубин» (см. стр. 81) за исключением введения антрациклинов.

**IDA (идарубин):** Идарубин в дозе 10 мг/м<sup>2</sup> вводится внутривенно капельно за 6 часов на 8 и 22 дни терапии.

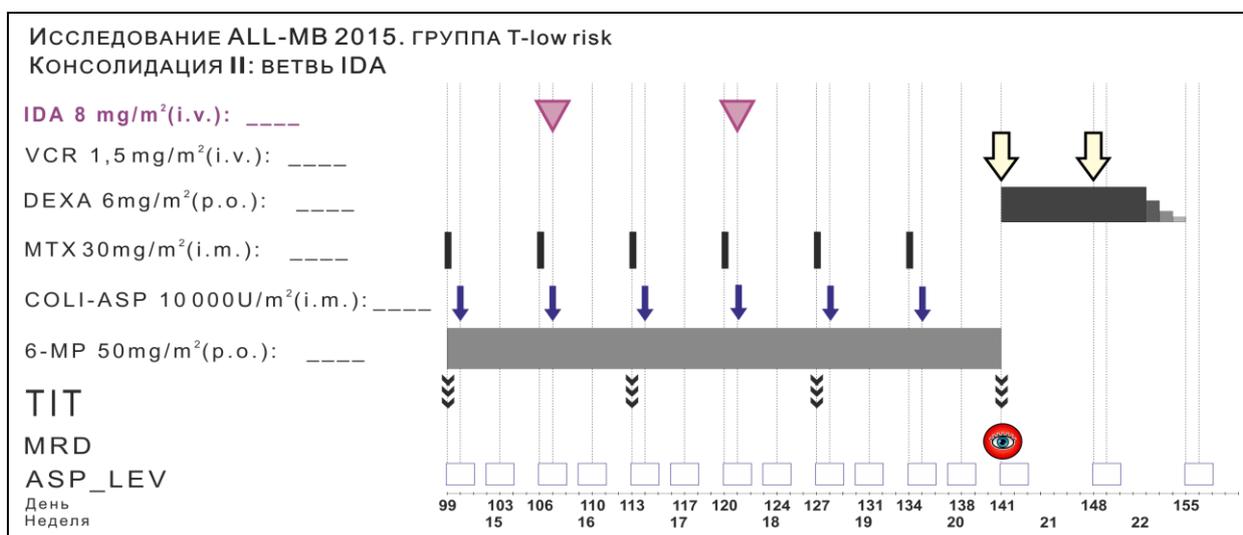
### 23.2.2. Консолидирующая терапия

Консолидация состоит из 3-х фаз: S1, S2 и S3. Каждая фаза представляет собой 6-ти недельную терапию 6-меркаптопурином, метотрексатом и L-аспарагиназой с последующей 2-х недельной реиндукцией «винкристин + дексаметазон». Пациенты этой группы получают дополнительные интратекальные введения в течение консолидации и не облучаются. Поддерживающая терапия начинается на 31 неделе протокола.

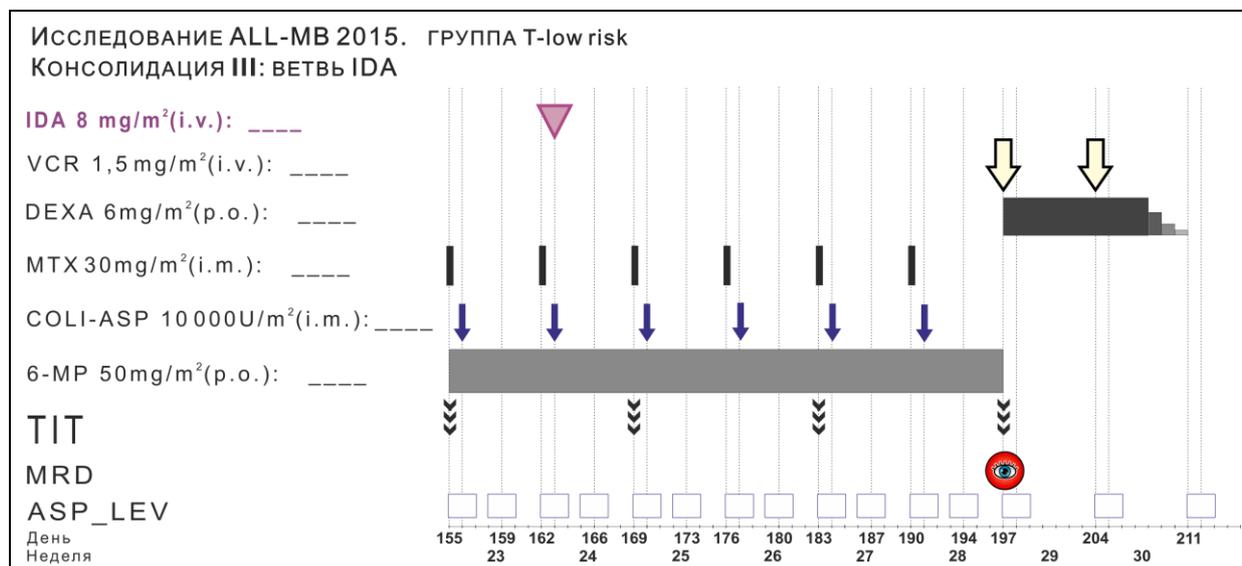
Детали терапии консолидации представлены на рис. 68-70.



**Рисунок 68.** Консолидация I (S1) для пациентов терапевтической группы «Т-LR», рандомизированных на ветвь «идарубин»



**Рисунок 69.** Консолидация II (S2) для пациентов терапевтической группы «Т-LR», рандомизированных на ветвь «идарубин»



**Рисунок 70.** Консолидация III (S3) для пациентов терапевтической группы «Т-LR», рандомизированных на ветвь «идарубицин»

Детали и сроки терапии, дозы препараты аналогичны таковым у пациентов у пациентов терапевтической группы «Т-LR», получающих рукав «даунорубицин» (см. стр. 82) за исключением введения антрациклинов.

**IDA (идарубицин):** в дозе 8 мг/м<sup>2</sup> вводится внутривенно капельно за 6 часов на 44 и 65 дни (недели 7, 10) на фазе S1; на 107 и 121 дни (недели 15, 18) на фазе S2; на 163 день (24 неделя) на фазе S3, в один день с введением аспарагиназы.

Пациенты этой группы получают дополнительные интратекальные введения в консолидациях 1 и 2 и не облучаются.

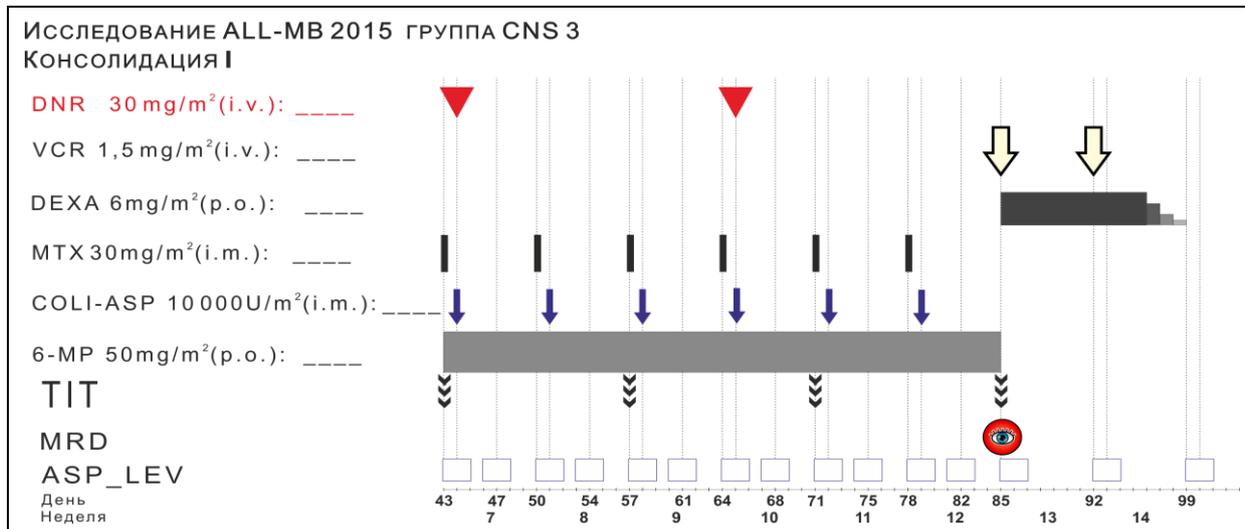
Поддерживающая терапия для терапевтической группы «Т-LR» начинается с 31 недели протокола.

### 23.3. Пациенты с начальным поражением ЦНС (статус ЦНС III)

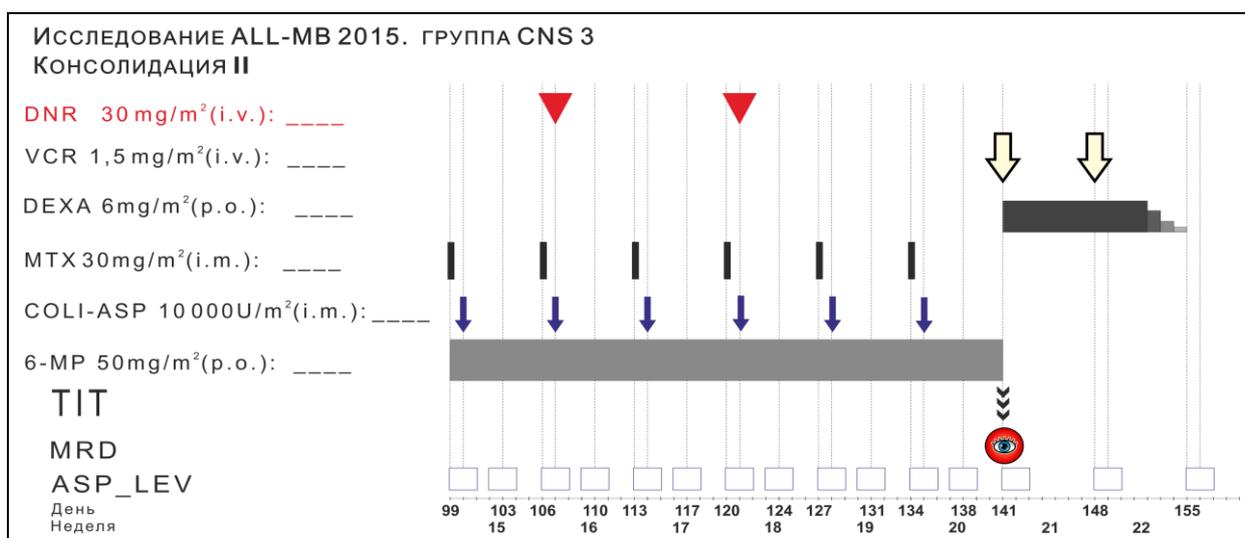
Пациенты с начальным поражением ЦНС, относящиеся по другим критериям в терапевтическую группу «Т-LR», получают индукцию с введением даунорубицина, консолидации S1, S2, S3 с даунорубицином, краниальное облучение в дозе 12 Гр и поддерживающую терапию.

Терапия индукции аналогична таковой у пациентов группы «Т-LR», получающих DNR (см. стр. 81). Схемы терапии консолидации представлены на рисунках 71-73.

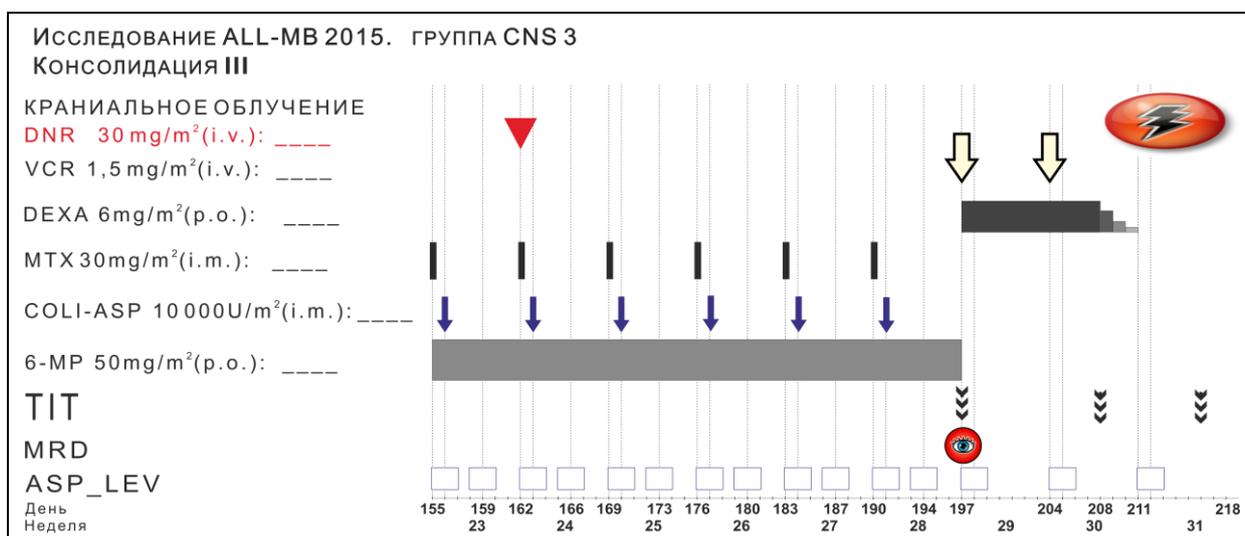
Детали и сроки терапии, дозы препараты аналогичны таковым у пациентов терапевтической группы «Т-LR», получавших ветвь «даунорубицин» (см. стр. 82). Терапия отличается только количеством интратекальных введений и наличием краниального облучения у этой группы пациентов.



**Рисунок 71.** Консолидация I (S1) для пациентов с ЦНС III терапевтической группы «Т-LR».



**Рисунок 72.** Консолидация II (S2) для пациентов с ЦНС III терапевтической группы «Т-LR».



**Рисунок 73.** Консолидация III (S3) для пациентов с ЦНС III терапевтической группы «Т-LR».

## 24. ТЕРАПИЯ ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ГРУППЫ «Т-IR»

Пациенты, определённые в *терапевтическую группу «Т-IR»*, получают индукционную терапию согласно одному из рукавов рандомизации (см. рис. 74):

- рукав «protocol 1b-» с получением «стандартной» индукционной терапии
- рукав «protocol 1b+» с получением дополнительной 2-й фазы индукционной терапии (Protocol 1b)

Первая часть индукции (фаза 1) идентична. Все пациенты получают введение PEG-аспарагиназы на 3 день терапии в дозе 1000 Ед/м<sup>2</sup>.

Пациенты с CD1a+ Т-ОЛЛ, относившиеся изначально к группе «Т-IR», при отсутствии ремиссии на 36 день терапии переводятся в группу «Т-HR».

Пациенты с CD1a- Т-ОЛЛ, относившиеся изначально к группе «Т-IR», при наличии на 15 день  $\geq 30\%$  бластных клеток в костном мозге или при отсутствии ремиссии на 36 день терапии переводятся в группу «Т-HR».

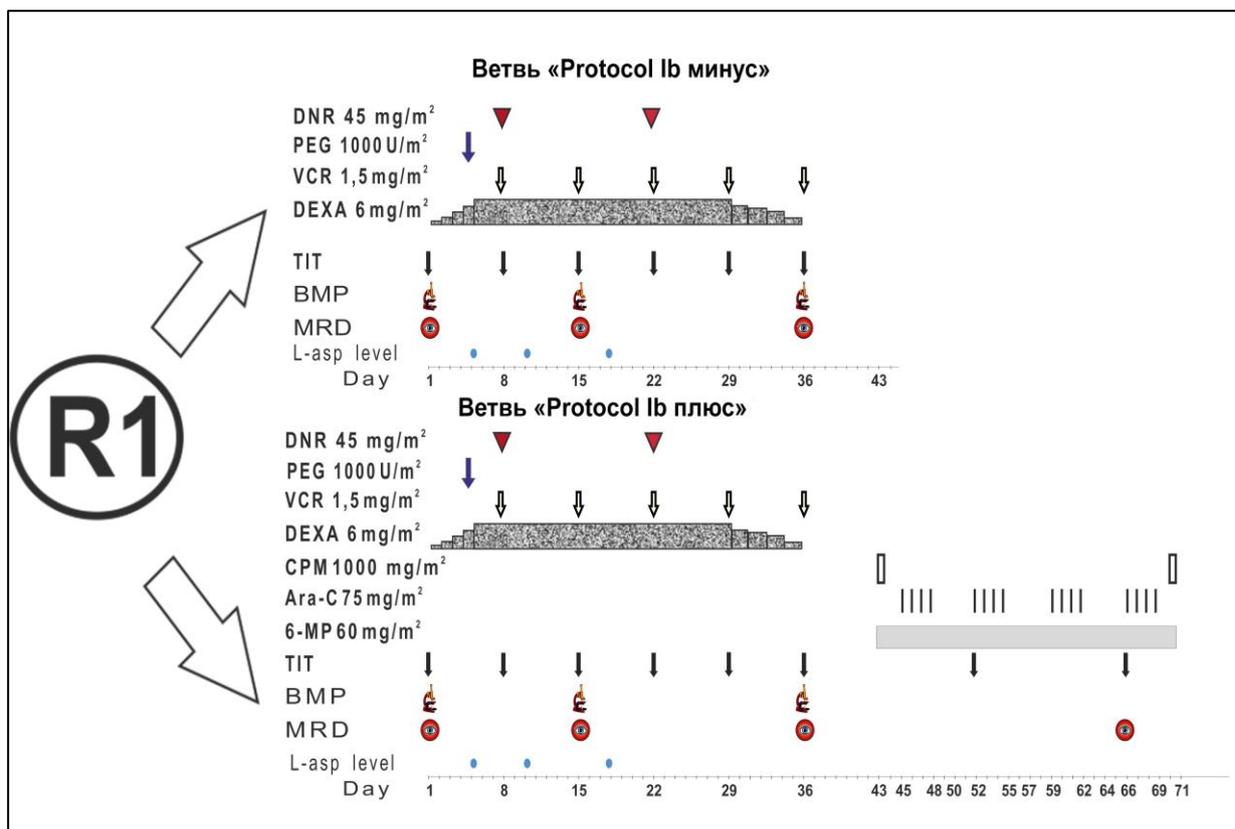
В случае достижения ремиссии на 36 день терапии, пациенты группы «Т-IR» получают консолидации S1, S2, S3 и поддерживающую терапию. Пациенты группы «Т-IR» не облучаются. Консолидации S1, S2, S3 двух рандомизационных рукавов не различаются. Поддерживающая терапия на рукаве «Protocol 1b-» составляет 74 недели, на рукаве «Protocol 1b+» – 70 недель.

### 24.1. Индукционная терапия

Перед началом индукции все пациенты терапевтической группы «Т-IR» рандомизируются на 2 ветви терапии:

- рукав «protocol 1b-» с получением «стандартной» индукционной терапии
- рукав «protocol 1b+» с получением дополнительной 2-й фазы индукционной терапии (Protocol 1b)

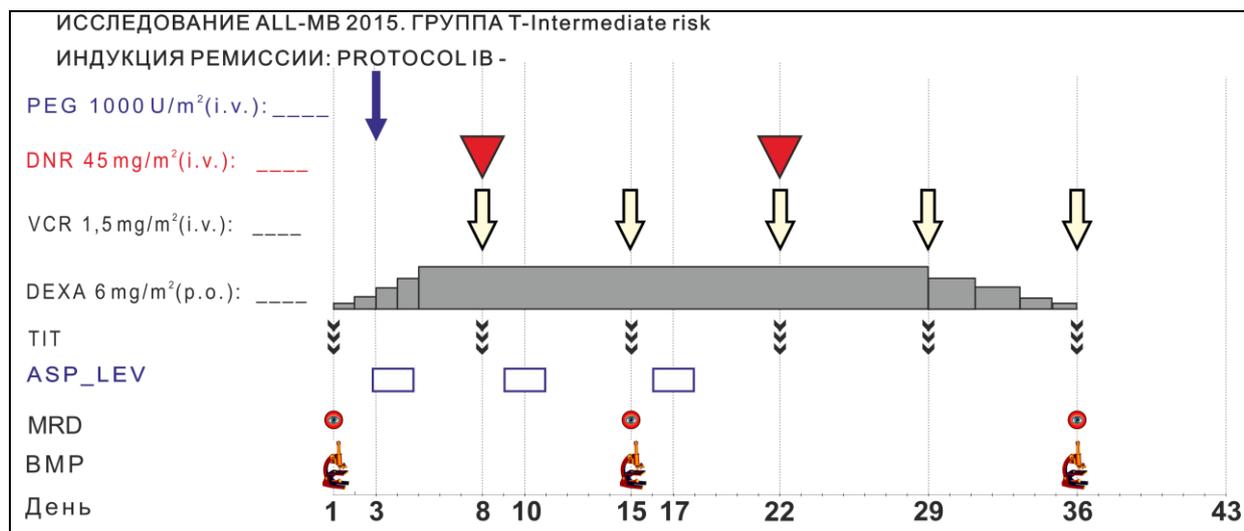
Первая часть индукции (фаза 1) идентична.



**Рисунок 74.** Схема рандомизации в индукции для пациентов группы «Т-IR».

### 24.1.1. Ветвь терапии «Protocol 1b минус»

Схема терапии представлена на рис. 75.

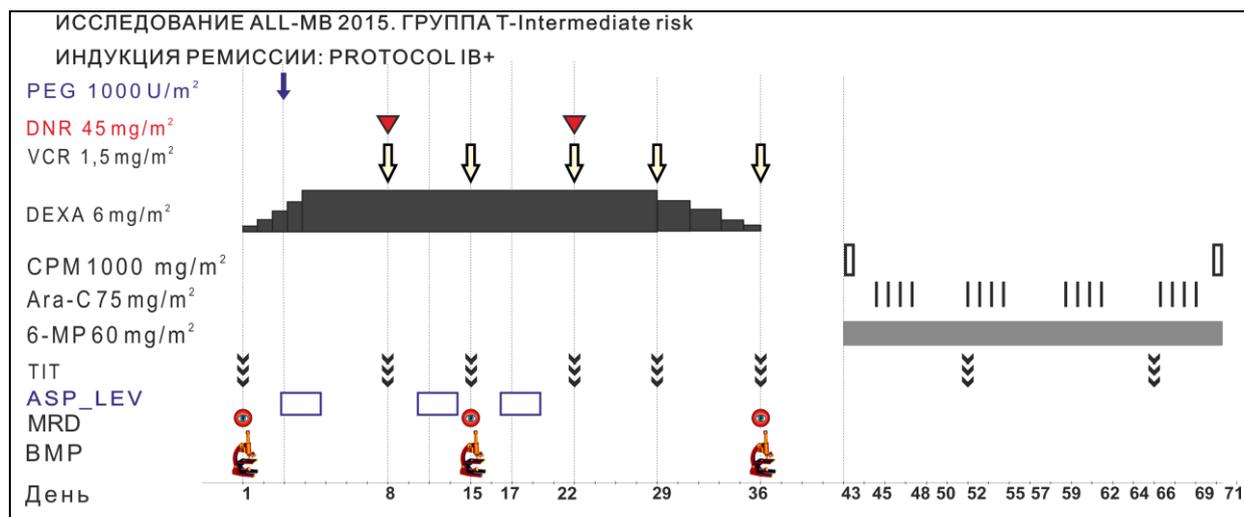


**Рисунок 75.** Схема индукционной терапии для пациентов группы «Т-IR», рандомизированных на ветвь «Protocol 1b минус».

Детали и сроки терапии, дозы препараты аналогичны таковым у пациентов терапевтической группы «В», получавших в индукции ветвь с постоянным приемом дексаметазона (см. стр. 55).

### 24.1.2. «Protocol 1b плюс»

Схема терапии представлена на рис. 76.



**Рисунок 76.** Схема индукционной терапии для пациентов группы «Т-IR», рандомизированных на ветвь «Protocol 1b плюс».

Детали и сроки терапии, дозы препараты проведения 1-й фазы индукции аналогичны таковым у пациентов терапевтической группы «В», получавших в индукции ветвь с постоянным приемом дексаметазона (см. стр. 55).

#### 2-я фаза – Protocol 1b: дни с 43-го по 71-й

**СРМ (циклофосфан):** вводится в дозе 1000 мг/м<sup>2</sup>, внутривенно капельно за 1 час, в дни 43 и 71. Сопроводительная терапия:

- инфузионная терапия в объеме 3 л/м<sup>2</sup>/24 часа;
- фуросемид 0,5 мг/кг в/в струйно в часы 0, 6, 12 от начала инфузии циклофосфана
- Месна (урометоксан) в дозе 400 мг/м<sup>2</sup> в часы 0, 4, 8 от начала инфузии ифосфамида

**АРА-С (цитарабин):** цитозар в дозе 75 мг/м<sup>2</sup>/сут, вводится внутривенно струйно, в дни 45, 46, 47, 48; 52, 53, 54, 55; 59, 60, 61, 62 и 66, 67, 68, 69 (четыре 4-х-дневных блока). **Цитозаровые блоки** начинаются при гранулоцитах >500/мм<sup>3</sup> и тромбоцитах > 30 000/мм<sup>3</sup>. Цитозаровый блок желателно не прерывать. Если он по каким-либо причинам прерывается или не проводится, 6-MP тоже отменяется.

**6-MP (6-меркаптопурин):** в дозе 60 мг/м<sup>2</sup>/сут, per os, с 43 по 71 день (всего 28 дней; 4 недели).

**МТХ/АРА-С/PRED интратекально:** Интратекальные введения 3-мя препаратами проводятся в 52 и 66-ой дни лечения. Дозы и принципы проведения аналогичны таковым для 1-й фазы индукции.

## 24.2. Консолидирующая терапия

Консолидирующая терапия не отличается у пациентов, получавших в индукции различную терапию (согласно рандомизации). Консолидация состоит из 3-х фаз: S1, S2 и S3. Каждая фаза представляет собой 6-ти недельную терапию 6-меркаптопурином, метотрексатом и L-аспарагиназой с последующей 2-х недельной реиндукцией «винкристин + дексаметазон». Пациенты этой группы получают дополнительные интратекальные введения в течение консолидации и не облучаются. Поддерживающая терапия на руке «Protocol 1b-» начинается на 31 неделе и составляет 74 недели, на руке «Protocol 1b+» – на 35 неделе. Длительность ее – 70 недель.

Детали терапии консолидации представлены на рис. 77-79.

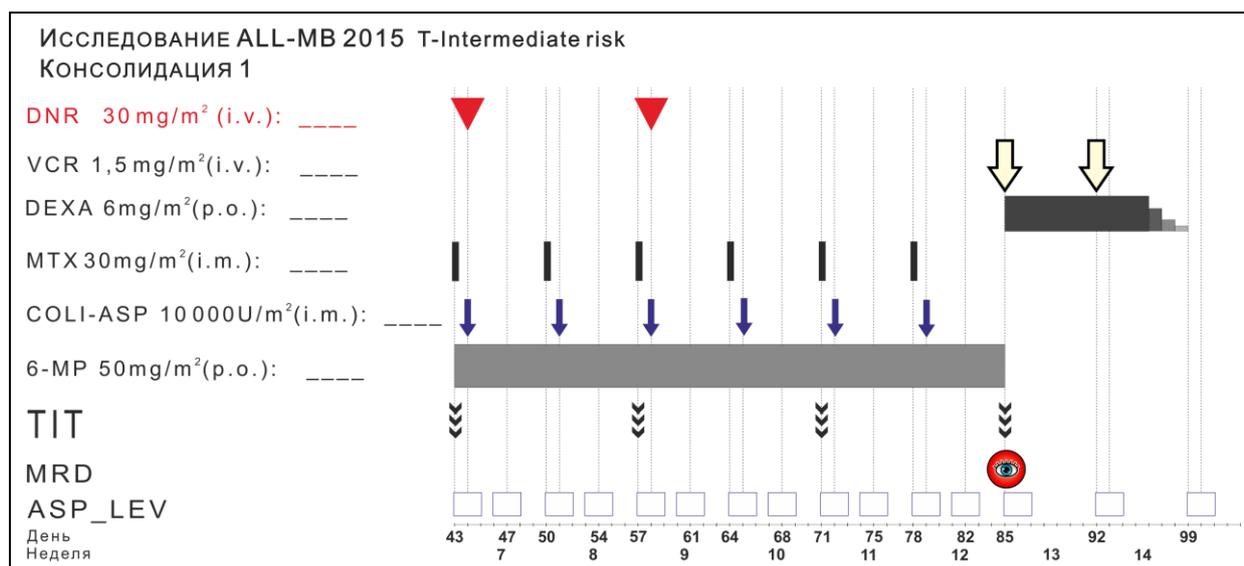


Рисунок 77. Консолидация I (S1) для пациентов терапевтической группы «T-IR».

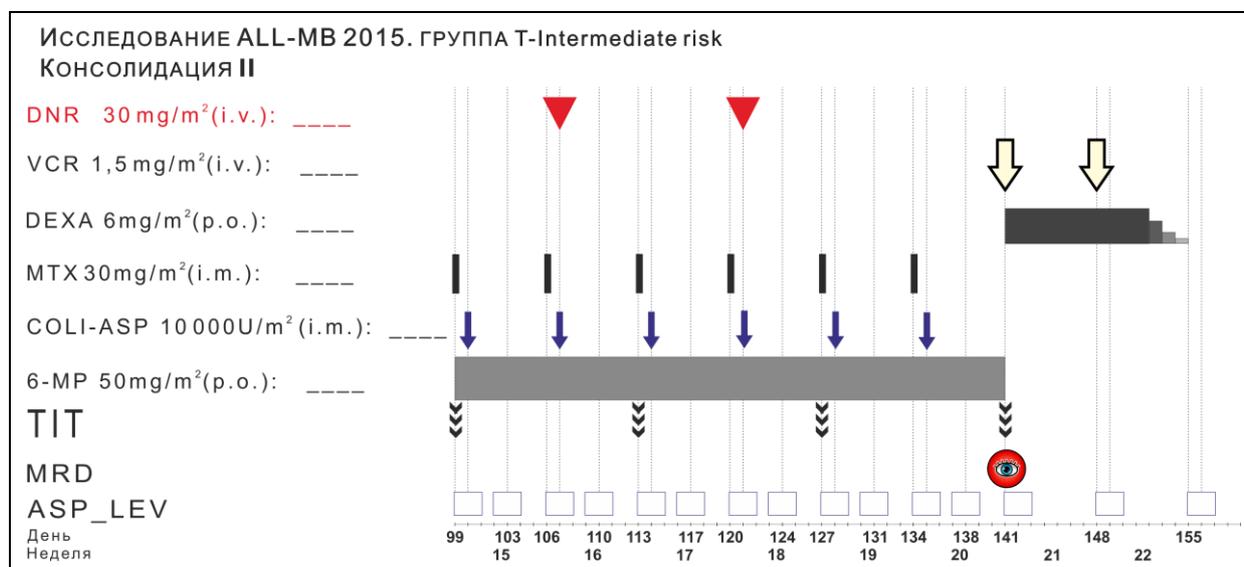
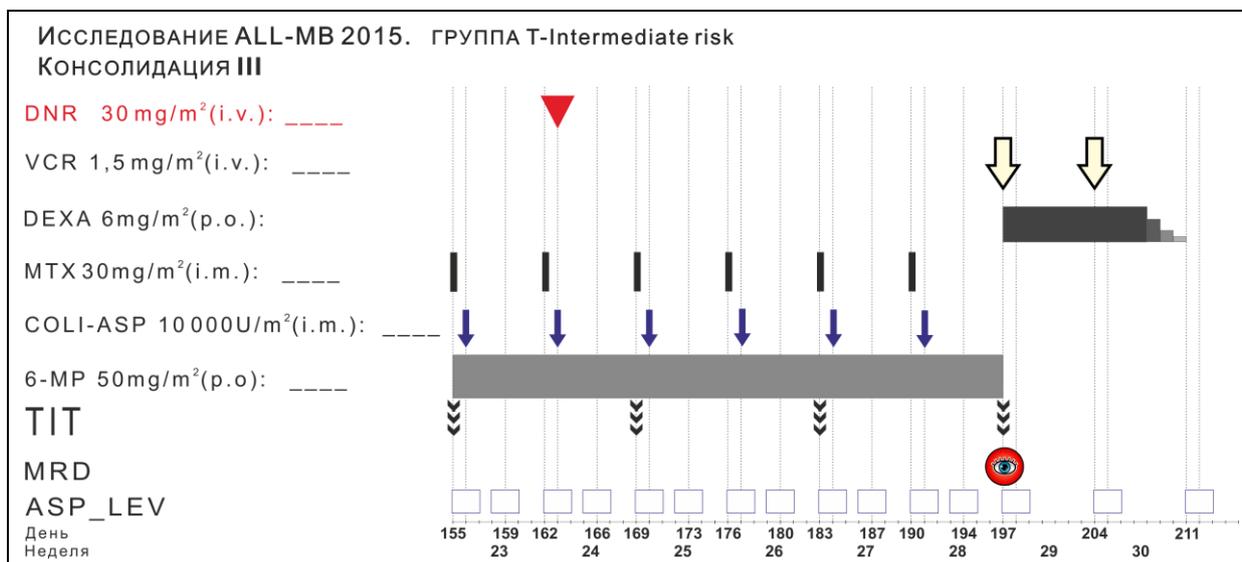


Рисунок 78. Консолидация II (S2) для пациентов терапевтической группы «T-IR».



**Рисунок 79.** Консолидация III (S3) для пациентов терапевтической группы «Т-IR».

Детали и сроки терапии, дозы препараты аналогичны таковым у пациентов терапевтической группы «В» младше 10 лет (см. стр. 56). Пациенты этой группы получают дополнительные интратекальные введения в консолидациях 1 и 2 и не облучаются.

Поддерживающая терапия на рукаве «Protocol 1b–» начинается на 31 неделе и составляет 74 недели, на рукаве «Protocol 1b+» – на 35 неделе. Длительность ее – 70 недель.

### 24.3. Пациенты с инициальным поражением ЦНС (статус ЦНС III)

Пациенты с **инициальным поражением ЦНС (статус ЦНС III)** не рандомизируются и получают индукционную терапию, состоящую из 1-й фазы («стандартная» индукция) без добавления Protocol 1b (см. рис. 75): Все пациенты получают введение PEG-аспарагиназы на 3 день терапии в дозе 1000 Ед/м<sup>2</sup>. В случае достижения ремиссии пациенты получают консолидации S1, S2, S3, краниальное облучение в дозе 12 Гр и поддерживающую терапию.

Детали, сроки терапии, дозы препаратов аналогичны таковым у пациентов с инициальным поражением ЦНС терапевтической группы «Т-LR» (см. стр. 85).

## 25. ТЕРАПИЯ ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ ВЫСОКОГО РИСКА: ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ГРУППЫ «Е» И «Т-НР»

Всем пациентам «высокого риска» (группы «Е» и «Т-НР») после достижения ремиссии в рамках химиотерапии высокого риска в максимально короткие сроки облигатно показана аллогенная ТКМ любого типа (в зависимости от доступности доноров и от технических возможностей). Поэтому всем пациентам этих групп HLA-типирование и инициация поиска донора должны проводиться сразу после стратификации пациентов в эту терапевтическую группу.

### 25.1. Принципы проведения терапии "блоками"

- Для успешной терапии HR-блоками необходимо добиться стабильного состояния ребенка перед их началом: пациент должен быть активен, самостоятельно есть, иметь хорошее состояние слизистых оболочек и регулярный стул, должны полностью отсутствовать очаги инфекции.
- Реализация терапии должна проводиться так быстро, насколько это возможно. Соблюдение временных интервалов между блоками является особенно важным для первых трёх терапевтических элементов. Временной интервал между HR-блоками должен находиться в пределах 2-х недель (считая от 6-го дня предшествующего блока). При этом, инициальные блоки «F1» и «F2» должны рассматриваться как единый терапевтический элемент «F1-F2» и его длительность не должна превышать 21 дня.
- Уже начатый терапевтический элемент не должен прерываться.
- Редукция доз не предусматривается (за исключением решений, принятых совместно с руководством исследования). В случае необходимости возможен сдвиг проведения конкретного элемента по времени или полный отказ от конкретного медикамента.
- Перерасчёт площади тела больного перед началом каждого HR-блока должен производиться заново.
- Временные промежутки между элементами определяются не столько выходом из аплазии, сколько общим состоянием пациентов и объективно регистрируемой органной токсичностью. Запрещается начало нового терапевтического элемента (HR-блока) при наличии поражений слизистых, тяжёлой инфекции, серьёзной органной токсичности.

Костномозговые пункции должны проводиться перед началом каждого блока до момента регистрации ремиссии, дата достижения ремиссии должна быть немедленно сообщена в Мультицентровую группу.

#### Условия начала HR-блока:

- Удовлетворительное общее состояние и отсутствие инфекции
- Креатинин/клиренс креатинина в пределах возрастной нормы
- АЛТ/АСТ  $\leq 5$  возрастных норм, билирубин  $\leq 3$ -х возрастных норм
- РТТ  $\leq 1,6$  от верхней границы возрастной нормы, фибриноген и антитромбин III  $\geq 0,75$  от нижней границы возрастной нормы,

- Стабильный рост гранулоцитов и тромбоцитов
- Гранулоциты  $\geq 200/\text{мм}^3$  (решающим является количество гранулоцитов, а не общее количество лейкоцитов); тромбоциты  $\geq 50\ 000/\text{мм}^3$

#### **Условия проведения блока с клофарабином:**

- Асептический режим
- Терапия деконтаминации зовираксом и колистином
- Полное отсутствие очагов инфекции
- Контрольная КТ/МРТ для исключения грибкового поражения, легких, печени, селезенки, придаточных пазух и т.д.
- Стабильное состояние пациента
- Противогрибковая терапия амфотерином (желательно) + позаконазол/вориконазол

### **25.2. Сопроводительная терапия G-CSF после окончания HR-блока**

Все больные высокого риска после окончания каждого HR-блока получают сопроводительную терапию G-CSF только в случае развития серьёзной инфекции, поскольку ещё в протоколе ALL-REZ 95 было показано, что необоснованное применение G-CSF может увеличивать риск рецидивов. В случае инфекции лечение G-CSF должно проводиться в дозе 5 мкг/кг в день подкожно или, как исключение, в виде 4-х часовой внутривенной инфузии. G-CSF-терапия должна проводиться до того момента, пока количество нейтрофильных гранулоцитов не превысит  $3\ 000/\text{мм}^3$ . Это связано с тем, что после преждевременного прекращения G-CSF-терапии уровень гранулоцитов часто вновь резко снижается.

### **25.3. Терапевтическая группа «Е» (высокий риск ОЛЛ из В-клеток-предшественников)**

Пациенты групп «А», «В», «С», «D», «1221» при отсутствии ремиссии на 36 день терапии переводятся в группу «Е» и далее получают терапию, предписанную протоколом для данной терапевтической группы. Общая схема терапии представлена на рис. 80

По окончании индукции они получают блоки ПХТ «F1» и «F2». Эти блоки рассматриваются как единый терапевтический элемент «F1-F2» и перерыв между ними недопустим. Таким образом, блок «F2» начинается строго через 10 дней от начала блока «F1». Если соблюдение сроков (тайминг) внутри терапевтического элемента «F1-F2» из-за клинической ситуации с больным вызывает сомнения, его лучше не начинать вовсе, а попытаться улучшить состояние пациента. Далее при достижении ремиссии они получают блоки «HR-1», «HR-2» (см. рис. 82 и 83) (до того момента, когда станет возможно провести ТГСК), в случае отсутствия ремиссии экспериментальную терапию с включением клофарабина (Эволтра, Evoltra). Доза клофарабина в блоках ПХТ отличается в зависимости от возраста пациента: младше 30 лет –  $52\ \text{мг}/\text{м}^2$ ,  $\geq 30$  лет –  $40\ \text{мг}/\text{м}^2$  (см. рис. 84).



**MePRED:** метилпреднизолон – 80 мг/м<sup>2</sup>/сут, per/os или в/в в три приёма, дни 1 – 5; 11 – 15

**VCR:** Винкристин 1,5 мг/м<sup>2</sup> (макс. 2 мг) в/в струйно в дни 1, 6 и 11;

Первое введение винкристина должно быть проведено за 1 час до начала инфузии HD-MTX (уменьшение риска ошибочного применения винкристина интратекально; одновременное применение VCR и HD-MTX может уменьшить противолейкемический эффект метотрексата). При наличии клинически явных признаков периферической нейропатии очередное введение винкристина отменяется и необходимо срочно связаться с руководителем исследования!

**HD-MTX:** Высокодозный метотрексат 5 000 мг/м<sup>2</sup> в/в за 24 часа в день 1.

Защелачивание мочи: pH > 7,0 до, во время и минимум 48 часов после инфузии высоких доз метотрексата. Проверять pH в каждой порции мочи! (категорически запрещается это делать родителям!)

1/10 общей дозы, как нагрузочную дозу в/в капельно за 30 минут

9/10 общей дозы в виде длительной внутривенной инфузии за 23,5 часа.

Рекомендуется начинать инфузию метотрексата либо в 8-00, либо в 14-00. Тогда определение концентрации MTX на 24 ч., 42 ч. и 48 ч. будет попадать на рабочее время.

**LCV:** Лейковорин: 15 мг/м<sup>2</sup> в/в на 42-ой, 48-ой и 54-ый часы инфузии (Увеличение количества введений и дозы лейковорина в зависимости от концентрации метотрексата в крови см. Приложение)

**HD-ARA-C:** Цитозар 2 г/м<sup>2</sup> в/в в виде 3-х часовой инфузии на 11-й и 12-й дни

4 введения с интервалом в 12 часов

Сопроводительная терапия для профилактики кератоконъюнктивита (содержащие дексаметазон глазные капли) и нейротоксичности (высокие дозы витамина B<sub>6</sub>)

Внимание: при появлении нистагма и/или атаксии – немедленное прекращение инфузии ARA-C. При сохранении нистагма и/или атаксии – отказ от дальнейших инфузий ARA-C (необратимая дегенерация клеток Пуркинье).

**PEG-ASP:** пегилированная аспарагиназа 1 000 Ед/м<sup>2</sup> в/в капельно за 2 часа; дни 4 и 14.

**MTX/ARA-C/PRED i/th:** Интратекальные введения 3-мя препаратами проводятся в 1-й и 15-й дни блока. Дозы и принципы проведения аналогичны таковым у пациентов других терапевтических групп (кроме групп «А» и «1221-SR»).

### 25.3.2 Блок «HR-1»

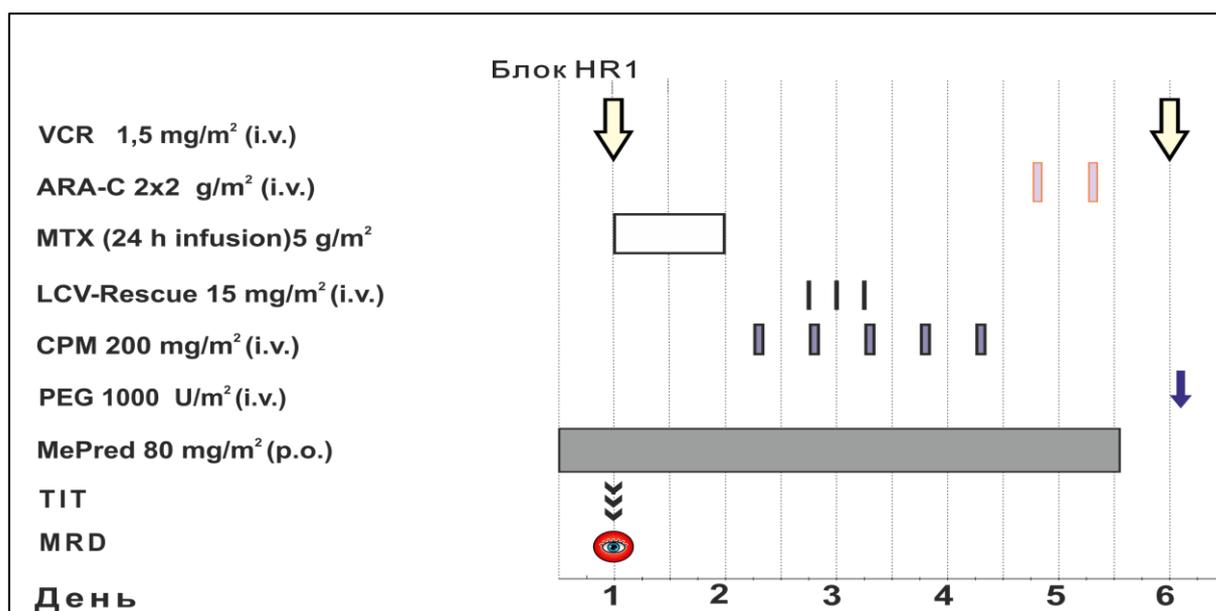


Рисунок 82. План блока «HR-1».

**MePRED:** метилпреднизолон – 80 мг/м<sup>2</sup>/сут, per/os или в/в в 3 приёма, дни 1-5

**VCR:** винкристин 1,5 мг/м<sup>2</sup> (максимально 2 мг) в/в струйно в дни 1 и 6;

**HD-MTX:** как в блоке «F1»

**LCV:** как в блоке «F1»

**CPM** циклофосфан 200 мг/м<sup>2</sup> в/в капельно за 1 час; дни 2 – 4

5 введений с интервалом в 12 часов

Диурез и профилактика цистита: инфузия 3 000 мл/м<sup>2</sup> в течение 24-х часов, контроль каждой порции мочи на эритроциты (тест-полоски)

При развитии геморрагического цистита (эритроциты в моче, болезненное мочеиспускание): увеличение гидратации, обезболивание и увеличение количества введений Месны.

MESNA (Uromitexan®): 70 мг/м<sup>2</sup> внутривенно перед инфузией циклофосфана, а также на 4 и 8 час после введения препарата

**HD-ARA-C:** Цитозар 2 г/м<sup>2</sup> в/в в виде 3-х часовой инфузии на 5-й день

2 введения с интервалом в 12 часов

Сопроводительная терапия как в блоке «F1»

**PEG-ASP:** пегилированная аспарагиназа 1 000 Ед/м<sup>2</sup> в/в капельно за 2 часа; день 6.

**MTX/ARA-C/PRED i/th:** как в блоке «F1»

### 25.3.3 Блок «HR-2»

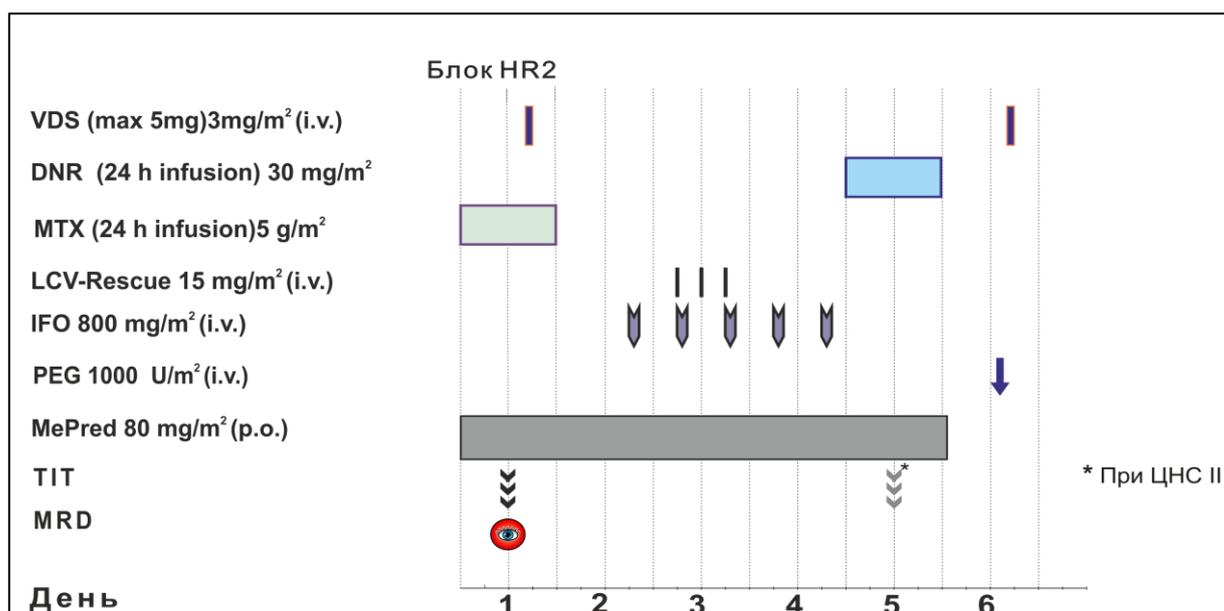


Рисунок 83. План блока «HR-2».

Применение терапевтических компонентов **MePRED, HD-MTX/LCV-Rescue, ASP и MTX/ARA-C/PRED i.th.** аналогично таковому в блоке «HR-1».

**VDS:** **виндезин** 3 мг/м<sup>2</sup> (максимальная разовая доза 5 мг) в/в в дни 1 и 6.

Внимание: возможен замедленный клиренс препарата при одновременном применении аспарагиназы

**IFO:** **ифосфамид** 800 мг/м<sup>2</sup>, в/в в течение 1 часа, дни 2 – 4

5 введений с интервалом в 12 часов

Диурез и профилактика цистита: инфузия 3 000 мл/м<sup>2</sup> в течение 24-х часов, контроль каждой порции мочи на эритроциты (тест-полоски)

При развитии геморрагического цистита (эритроциты в моче, болезненное мочеиспускание): увеличение гидратации, обезболивание и увеличение количества введений Месны.

MESNA (Uromitexan®): 400 мг/м<sup>2</sup> внутривенно перед инфузией циклофосфана, а также на 4 и 8 час после введения препарата

**DNR:** **даунорубицин** (рубомицин) 30 мг/м<sup>2</sup>, в/в капельно за 24 часа, день 5

Перед введением даунорубицина – ЭКГ и эхокардиография

### 25.3.4 Блок «HR-5»

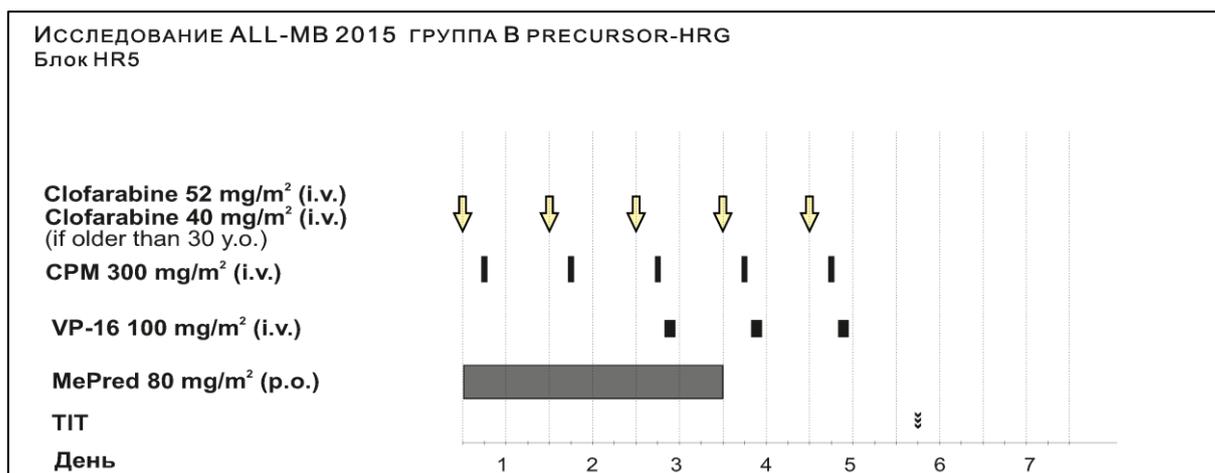


Рисунок 84. План блока «HR-5».

**Clofarabine** Клофарабин 52 мг/м<sup>2</sup> (для больных младше 30 лет) и 40 мг/м<sup>2</sup> (для больных 30 лет и старше) в/в капельно за 2 часа, дни 1-5

**CPM** Циклофосфан 300 мг/м<sup>2</sup> в/в капельно за 1 час; дни 1 – 5

5 введений с интервалом в 24 часа

сопроводительная терапия как в блоке «F2»

**VP-16** Вепезид 100 мг/м<sup>2</sup>, дни 3-5, в/в капельно за 2 часа

3 введения с интервалом в 48 часов

Внимание: возможны падение давления, аллергические реакции и аритмия

Интенсивное наблюдение за больным во время инфузии препарата и в течение 5 часов после неё.

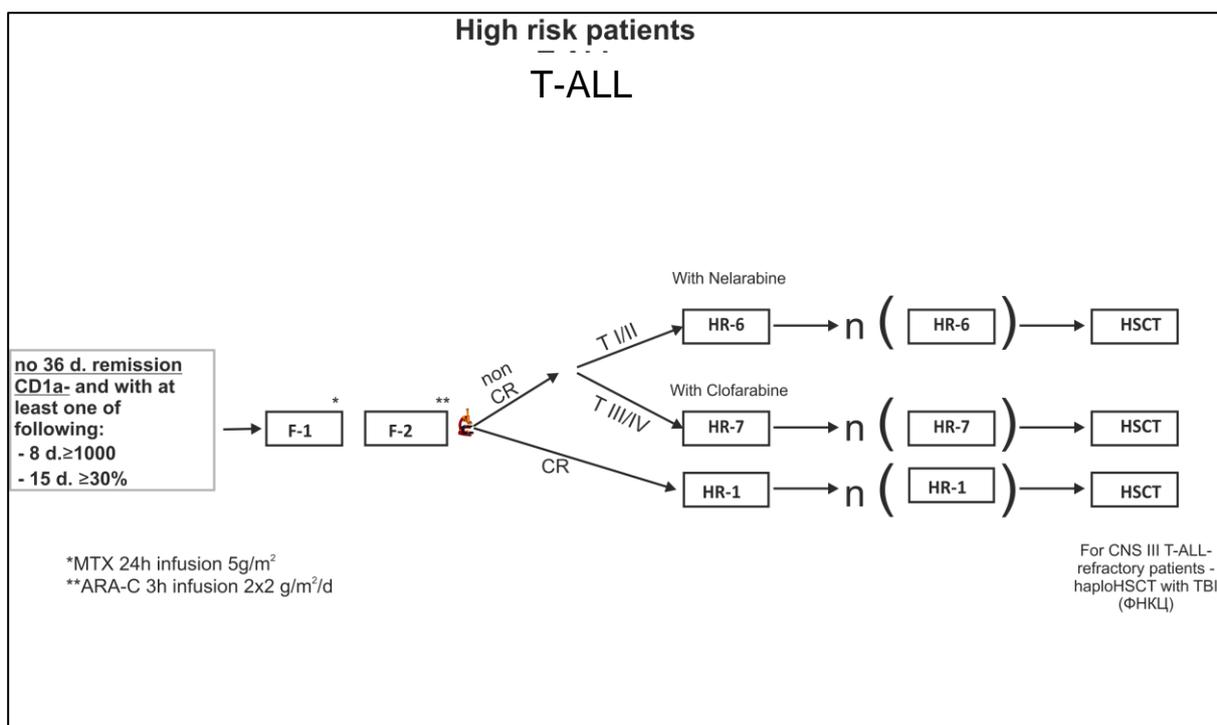
**MePred** метилпреднизолон 80 мг/м<sup>2</sup> /сут, per os или в/в в три приёма, дни 1-3

**MTX/ARA-C/PRED i/th:** как в блоке «F1»

### 25.4. Терапевтическая группа «Т-HR» (высокий риск Т-ОЛЛ)

Все пациенты, не достигшие ремиссии на 36 день терапии, и пациенты с CD1a–Т-ОЛЛ при наличии на 15 день  $\geq 30\%$  бластных клеток в костном мозге переводятся в группу «Т-HR».

Общая схема терапии представлена на рис. 85.



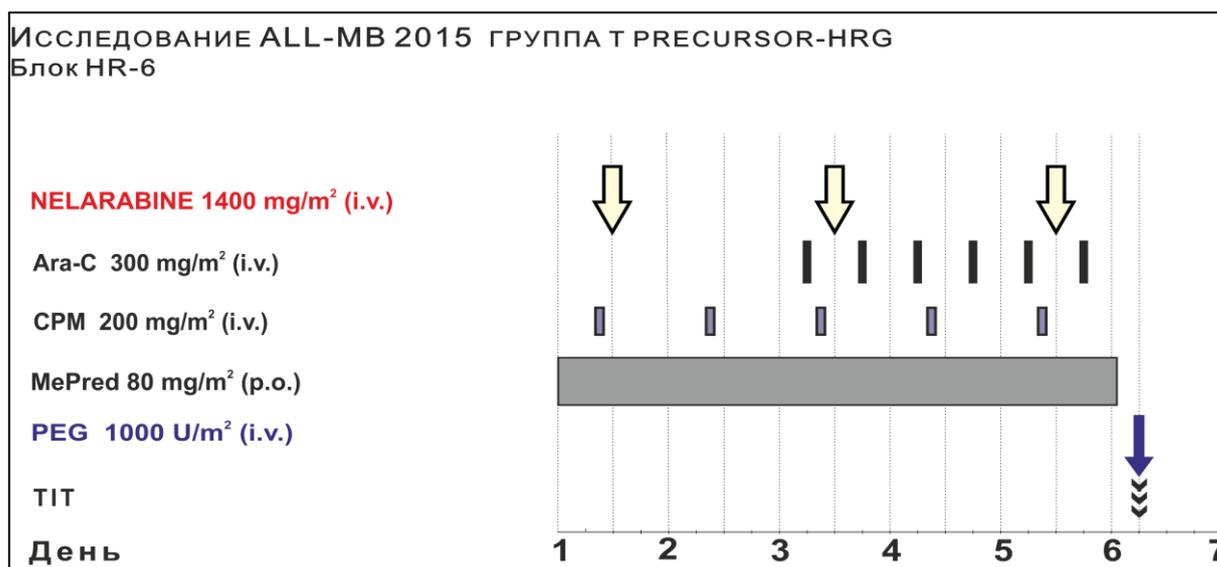
**Рисунок 85.** План терапии для пациентов терапевтической группы «Т-HR».

Пациенты, определённые в *терапевтическую группу «Т-HR»*, по окончании индукции получают блоки ПХТ «F1» и «F2». Эти блоки рассматриваются как единый терапевтический элемент «F1-F2» и принципы их проведения аналогичны таковым, описанным для группы «Е». Далее при достижении ремиссии они получают блоки HR-1, HR-2 (до того момента, когда станет возможно провести ТГСК), в случае отсутствия ремиссии экспериментальную терапию с включением клофарабина (Эволтра, Evoltra) или неларабина (Атрианс, Atriance) – в зависимости от инициального иммунофенотипа.

#### 25.4.1. Блоки «F1-F2», «HR-1», «HR-2»

Аналогичны таковым у пациентов терапевтической группы «Е» (см. стр. 81-83).

#### 25.4.2. Блок «HR-6»



**Рисунок 86.** План блока «HR-6»

**NELARABINE:** Неларабин 1 400 мг/м<sup>2</sup> в/в капельно за 1 час, дни 1, 3, 5

**Ara-C:** Цитозар 300 мг/м<sup>2</sup> в/в за 3 часа, дни 3-5

6 введений с интервалом в 12 часов

Сопроводительная терапия для профилактики кератоконъюнктивита (содержащие дексаметазон глазные капли) и нейротоксичности (высокие дозы витамина В<sub>6</sub>)

**СРМ:** циклофосфан 200 мг/м<sup>2</sup> в/в капельно за 1 час; дни 1 – 5

5 введений с интервалом в 24 часа

Сопроводительная терапия как в блоке «HR-1»

**DEXA:** Дексаметазон – 10 мг/м<sup>2</sup>/сут, per os или в/в в три приёма, дни 1-5

**PEG-ASP:** пегилированная аспарагиназа 1 000 Ед/м<sup>2</sup> в/в капельно за 2 часа; день 6.

**MTX/ARA-C/PRED i.th.:** день 6, дозы и принципы введения аналогичны таковым в блоке «HR-1»

### 25.4.3. Блок «HR-7»

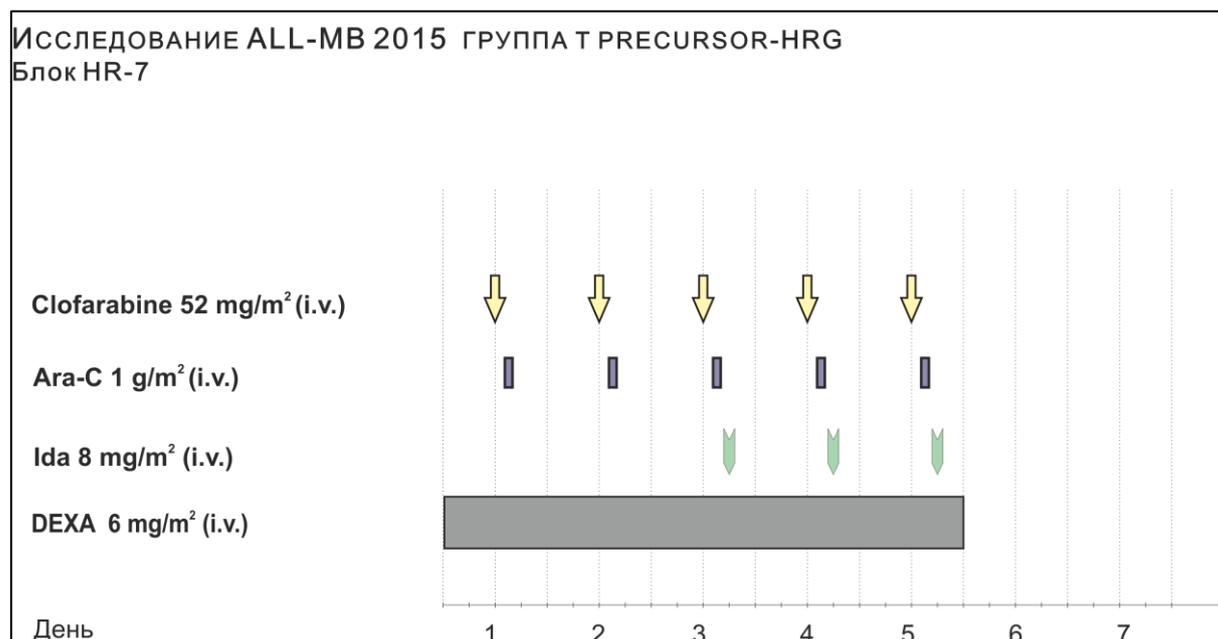


Рисунок 87. План блока «HR-7».

**Clofarabine** Клофарабин 52 мг/м<sup>2</sup> (для больных младше 30 лет) и 40 мг/м<sup>2</sup> (для больных 30 лет и старше) в/в капельно за 2 часа, дни 1-5

**HD-ARA-C:** Цитозар 1 г/м<sup>2</sup> в/в в виде 3-х часовой инфузии, дни 1-5

5 введений с интервалом 24 часа

Сопроводительная терапия как в блоке «F1»

**Ida:** Идарубицин 8 мг/м<sup>2</sup>, в/в капельно за 6 часов, дни 3-5

Перед первым введением идарубицина – ЭКГ и эхокардиография

## 26. КРАНИАЛЬНОЕ ОБЛУЧЕНИЕ

Лучевая терапия проводится у пациентов в возрасте 10-15 лет терапевтической группы «В», у всех пациентов **старше 3-х лет** терапевтических групп «D» и «F». Доза облучения одинакова для всех терапевтических групп и составляет 12 Гр.

Лучевая терапия проводится **у всех** пациентов с инициальным поражением ЦНС (статус ЦНС III), принадлежащих по другим критериям к любой группе. Доза облучения у пациентов в возрасте от 1 года до 3 лет составляет 8 Гр, в возрасте  $\geq 3$  лет – 12 Гр.

Удалось снизить количество больных, требующих облучения ЦНС, с  $\approx 30\%$  в исследовании ALL-MB 2008 до  $\approx 10\%$  в настоящем исследовании.

В период облучения проводится 2 интратекальных введения препаратов 1 раз в неделю, желательно перед перерывом в лучевой терапии (перед выходными днями), медикаменты и дозирование такие же, как и на индукционной фазе для соответствующей терапевтической группы.

**6-MP (6-меркаптопурин):** В дозе  $50 \text{ мг/м}^2$  в день per os принимается ежедневно на протяжении всего периода краниального облучения. Прием препарата в 18<sup>00</sup>, натощак, молоком не запивать. **Указанная доза 6-MP является не терапевтической, а стартовой!** Юстировка дозы 6-меркаптопурина подробно описана в Главе 28.2.1 (см. стр. 105).

После лучевой терапии метотрексат интратекально больше не вводится (риск лейкоэнцефалопатии!).

### 26.1. Проведение облучения ЦНС

Большое значение имеет охватывание площадью облучения всего мозгового черепа и обязательно трех верхних сегментов шейного отдела позвоночника. Особое внимание следует обратить на то, чтобы были охвачены ретроорбитальные области, основание черепа, а также глубоко лежащие участки в области средней черепной ямки. Ежедневная доза должна составлять в первый день 1 Гр, в последующие – 1,7 Гр. Облучать следует 5 дней в неделю до достижения соответствующей общей дозы. Общая продолжительность облучения зависит от индивидуально получаемых лучевых доз.

## 27. ПОДДЕРЖИВАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ ПРОТОКОЛА



**Рисунок 88.** Общая схема поддерживающей терапии протокола.

Поддерживающая терапия начинается на 31 неделе протокола для пациентов терапевтических групп «А», «В», «D», «F», «1221-SR», «1221-IR», «T-LR», «T-IR, ветвь «Protocol 1b минус»». У пациентов группы «C» она начинается на 55 неделе терапии. У пациентов группы «T-IR, ветвь «Protocol 1b плюс»» – на 35 неделе.

**Во время краниального облучения введения метотрексата не проводятся. Таким образом, пациенты, получающие краниальное облучение, получают 4 введения метотрексата внутримышечно до первой реиндукции в поддерживающей терапии.**

Поддерживающая терапия продолжается до достижения общей длительности лечения 2 года. Она состоит из 6-ти недельных курсов 6-меркаптопурином и метотрексатом, с последующей 2-х недельной реиндукцией «дексаметазон + винкристин» с одним интратекальным введением 3-х препаратов (интратекальная терапия проводится только на 1-м году терапии по протоколу). Общая схема поддерживающей терапии представлена на рис. 84.

Начало поддерживающей терапии возможно только при соблюдении следующих условий:

- полная ремиссия;
- удовлетворительное общее состояние;
- отсутствие тяжелой инфекции;
- лейкоциты более 2 000/мм<sup>3</sup>;
- гранулоциты более 500/мм<sup>3</sup>;
- тромбоциты более 50 000/мм<sup>3</sup>.

**6-MP и MTX:** 6-меркаптопурин 50 мг/м<sup>2</sup> в день per os ежедневно. Метотрексат 30 мг/м<sup>2</sup> внутримышечно 1 раз в неделю. **Указанные дозы 6-MP и метотрексата являются не терапевтическими, а стартовыми!** Юстировка дозы 6-меркаптопурина и метотрексата подробно описана в Главе 28.2.1 (см. стр. 105).

**Реиндукции** дексаметазон/винкристин проводятся через каждые 6 недель поддерживающей терапии 6-MP и метотрексатом. Условия начала и особенности проведения см. главу 28.2.4.

**DEXA:** Дексаметазон 6 мг/м<sup>2</sup> per os ежедневно на протяжении 10 дней с последующей быстрой отменой в течение 3-х дней. Суточная доза препарата распределяется на 2-3 приема с интервалом 8-12 часов. **У пациентов группы «С», рандомизированных на ветвь «метилпреднизолон» в поддерживающей терапии также используется метилпреднизолон в дозе 60 мг/м<sup>2</sup>/сут.** Детали терапии аналогичны таковым в консолидациях (см. стр. 67).

**VCR:** Винкристин 1,5 мг/м<sup>2</sup> (максимальная доза 2 мг) внутривенно 1 раз в неделю (в 1-й и 8-й дни реиндукции). Применение итроконазола (Орунгала) или вориконазола (вифенд) вследствие риска резкого усиления токсичности винкристина в период реиндукции противопоказано.

**MTX/ARA-C/PREDi.th.** проводятся на 37, 45 и 53 неделе (вместе с первым введением винкристина на каждой реиндукции). Далее интратекальная терапия не проводится. Интратекальная терапия после лучевой терапии проводится двумя препаратами ARA-C/DEXA без метотрексата(!), дозировка такая же, как и на индукционной фазе.

## 28. ОСОБЕННОСТИ ПРОВЕДЕНИЯ ОТДЕЛЬНЫХ ЭЛЕМЕНТОВ ТЕРАПИИ И ИСПОЛЬЗОВАНИЯ РАЗЛИЧНЫХ ПРЕПАРАТОВ В ИССЛЕДОВАНИИ ALL-MB 2015

### 28.1. Индукционная терапия

#### 28.1.1. *DEXA (дексаметазон) и MePred (метилпреднизолон)*

Дексаметазон – в редких случаях невозможности приема дексаметазона per os он может некоторое время вводиться внутривенно. Доза дексаметазона в первые дни зависит от общей массы опухоли и конкретной клинической ситуации, и составляет обычно  $1/4 - 1/3$  от полной терапевтической дозы препарата.

При наличии большой массы лейкемических клеток и/или выраженной органомегалии первая доза дексаметазона для профилактики синдрома острого лизиса опухоли должна составлять 0,5-1-1,5 мг/м<sup>2</sup>. В дальнейшем, исходя из клинического ответа (редукция количества лейкемических клеток/уменьшение органомегалии), лабораторных параметров (мочевая кислота, креатинин, мочевины, электролиты, фосфат) и диуреза, обычно полная терапевтическая доза дексаметазона достигается не позднее 5-го дня от начала терапии. При этом если на предварительной фазе у пациента продолжается увеличение лейкоцитоза, а мочевины и креатинин, соответственно, не проявляют тенденции к росту, то полную терапевтическую дозу необходимо набирать быстрее уже к 3-му дню (обязателен контроль мочевины и креатинина каждые 12 часов и диуреза – каждые 6 часов).

Если же происходит бурный распад опухоли, то скорость набора дозы глюкокортикоида должна быть резко замедлена. В случае быстрого нарастания креатинина, резкого падения лейкоцитоза в сочетании с мутной мочой, одно и более введений гормонов могут и должны быть пропущены. Поэтому, кумулятивная доза дексаметазона к седьмому дню проведения циторедуктивной предварительной фазы, обычно указываемая в протоколе BFM или MB, верна только в случае отсутствия СОЛ.

Однако, во избежание осложнений в каждом случае, необходимо проводить тщательный контроль общего состояния пациента, динамики уровня лейкоцитов, диуреза каждые 6 ч., мочевины, креатинина и электролитов – каждые 12 ч. На основании этих данных необходимо проводить коррекцию терапии предварительной фазы.

Принципы терапии метилпреднизолоном во время циторедуктивной предварительной фазы аналогичны таковым для дексаметазона.

#### 28.1.2. *VCR (винкристин)*

При развитии признаков тяжелой винкристиновой токсичности (серьезные нарушения стула, парез кишечника, развитие тяжелой полинейропатии с ограничением двигательной активности или при развитии синдрома неадекватной секреции АДГ) 5-ое введение винкристина может быть отменено. Применение итраконазола (орунгал) или вориконазола (вифенд) вследствие риска резкого усиления токсичности винкристина в периоде индукции противопоказано.

Критерии введения винкристина на 22 день терапии (для «ветвей» с интермиттирующим приемом дексаметазона):

- Хорошее общее состояние

- Нет лихорадки
- Нет инфекции
- Нет проблем с дефекацией

### **28.1.3. DNR (даунорубицин) и IDA (ударубицин)**

Перед первым и последующими введениями антрациклинов следует сделать ЭКГ и ЭХО-КГ.

### **28.1.4. MTX/ARA-C/PRED интратекально**

Первая люмбальная пункция перед началом циторедуктивной фазы должна проводиться опытным врачом только под общим наркозом с целью снижения риска травматичности и механического заноса бластных клеток периферической крови в ЦНС. Исключением могут являться случаи, когда наркоз несет в себе опасность для жизни ребенка.

- Для интратекального применения рекомендуется использовать только специально очищенный водорастворимый преднизолон, а именно Solu-DecortinH®
- После интратекальной инъекции положение Тренделенбурга (на животе с опущенным головным концом под углом 45° на функциональной кровати) минимум 2 часа.
- При тромбоцитопении менее 40 000/мм<sup>3</sup> предварительно проводится трансфузия тромбоконцентрата.

## **28.1. Консолидирующая терапия**

**Начало консолидации возможно только при соблюдении следующих условий:**

- полная ремиссия;
- удовлетворительное общее состояние;
- отсутствие серьезной инфекции;
- лейкоциты более 2 000/мкл;
- гранулоциты более 500/мкл;
- тромбоциты более 50 000/мкл.
- уровень общего билирубина менее 40 мкмоль/л (***L-аспарагиназу и 6-MP при уровне общего билирубина 40 мкмоль/л и выше не вводить! Терапия консолидации прерывается. Обязательна связь с руководством исследования.***)

Дни введений предлагаются как вариант, лечащий врач вправе выбирать сам наиболее удобные дни на протяжении текущей недели, главное – соблюдать недельные интервалы.

### **28.2.1. MTX (Метотрексат) и 6-MP (6-Меркаптопурин)**

Основные принципы терапии антиметаболитами:

1. Важно помнить, что терапия 6-MP в ранние сроки после индукции является критически важной для предотвращения, в том числе ранних рецидивов.

Дозы препаратов, указанные в протоколе, **являются не терапевтическими, а стартовыми**. Задачей является такая юстировка доз, прежде всего 6-MP, чтобы лейкоциты стабильно держались в пределах от 2 000 до 3 000/мкл, не допуская как развития аплазии, так и увеличения лейкоцитов выше 3 000-3 500/мкл. Эта доза и должна считаться для данного больного его ***индивидуальной терапевтической*** (она может составлять от 10% до 150% от стартовой, в зависимости от индивидуальных особенностей метаболизма). **Контроль лейкоцитоза в диапазоне от 2 000 до 3 500/мкл является основным ориентиром при подборе дозы 6-MP и МТХ**. При подборе доз особенно 6-MP следует стараться «играть на опережение», прогнозируя динамику изменения количества лейкоцитов в крови у конкретного больного, и, по возможности, не допуская перерывов в приёме 6-MP. Для этого в период юстировки дозы анализы крови должны проводиться не менее 3 раз в неделю.

**При снижении количества лейкоцитов необходимо быстрое снижение дозы 6-MP (иногда в 3-4-5 раз, и даже в 10 раз)**. С другой стороны, увеличение дозы 6-MP должно быть медленным и очень осторожным, изменение дозы препарата одномоментно не более чем на 10%, максимум на 25%.

В первую неделю после реиндукции доза 6-MP и метотрексата должна составлять **не более 100%** (даже, если лейкоциты более 3 000/мкл). А часто имеет смысл с учетом клинической ситуации начинать с 50% от индивидуально подобранной терапевтической дозы.

Коррекция дозы 6-MP и метотрексата может происходить асинхронно. Поэтому, при снижении лейкоцитов следует в первую очередь «отказываться» от метотрексата.

2. **Перерывом в приеме 6-MP считается только пропуск препарата в течение недели и более**. Даже, если пациент получает препарат только 2 раза в неделю, это уже не считается перерывом в терапии. Поэтому для адекватного дозирования 6-MP его **нужно рассчитывать не на один день, а на неделю**, и распределять эту дозу таким образом в течение недели, чтобы каждый день пациент получал дозу, кратную таблетке (или, в крайнем случае, половине таблетки). При этом допускается пауза в приеме в какие-то дни недели. **Таблетки 6-MP делить нельзя! Допускается только деление пополам**. При делении на более мелкие части нет никакой гарантии получения пациентом адекватной дозы в каждый прием (а часть препарата теряется вообще!). Для очень маленьких (маловесных) детей (по запросу в мультицентровую группу!) возможно предоставление препарата в дозировке 10 мг/таблетке или даже получение 6-MP в виде суспензии (Purixan, Xaluprine).

### 3. **Категорически запрещается расчет дозы родителями!**

4. Обычно рекомендуют 6-MP принимать строго в 18<sup>00</sup> часов, натоцак, молоком не запивать. Хотя в последнее время одно проспективное контролируемое рандомизированное исследование из группы COG вроде опровергло это утверждение, однако необходимы повторные надёжные проверки этих заявлений.

5. У некоторых детей на фоне применения МТХ развивается глубокий дефицит фолатов в организме с характерными изменениями кожи и слизистых, с длительными периодами лейкопении, резко затрудняющий проведение полихимиотерапии, с нарастанием анемии, требующей заместительной терапии. Эта ситуация подтверждается обнаружением мегалобластности кроветворения путем определения индекса MCV  $>100$  fl (Mean Corpuscular Volume – средний клеточный объем) с помощью автоматического анализатора крови, либо пункцией костного мозга. В этих случаях целесообразно применение курсов лейковорина в дозе  $10 \text{ мг/м}^2$ , начиная с 24-го часа после введения метотрексата, с приемом через каждые 6 часов, всего 2-4 раза, и/или уменьшение дозы метотрексата до  $15\text{-}20 \text{ мг/м}^2$ . Но это требует согласования с центральным офисом исследования.

6. Причины развития аплазии в период поддерживающей терапии следующие:

**Основной причиной является неправильная юстировка дозы 6-MP и метотрексата.**

Более редкой причиной могут стать различные типы инфекций, главным образом, вирусных (такие вирусы, как парвовирус В19, ЦМВ, вирусы гепатитов В и С, герпес-вирусы и др.). При этом нужно помнить, что эти вирусы в большинстве случаев не циркулируют в крови, а фиксированы в клетках костного мозга, повреждая их, и для их выявления необходимо исследовать пунктат костного мозга, а не только периферическую кровь.

Еще реже, причиной аплазии, может стать персистенция грибковой инфекции, доказать которую в таких случаях крайне сложно. Нужно принимать во внимание анамнез, наличие грибковой инфекции в прошлом, данные визуализирующих исследований (КТ/МРТ легких, пазух, брюшной полости и др.). Характерным симптомом является выраженная стойкая тромбоцитопения в анализах крови. В исключительных случаях (крайне редко!), убедившись в адекватности дозы 6-MP и отсутствии вирусных инфекций, после обсуждения с руководителем протокола, возможно проведение терапии «ex juvantibus» амфотерицином В и другими противогрибковыми препаратами.

### **28.2.2. L-ASP (L-аспарагиназа)**

У некоторых больных при применении L-ASP возникают кожная сыпь, тошнота и рвота, снижение аппетита, гипоальбуминемия. Терапевтические мероприятия описаны в главе «Сопроводительная терапия». В случае невозможности дальнейшего применения L-ASP (анафилактические реакции, бронхоспазм) показано применение PEG-аспарагиназы в дозе  $1\ 000 \text{ Ед/м}^2$  1 раз в две недели. В случае возникновения аллергических реакций на PEG-аспарагиназу необходимо использовать альтернативный препарат, а именно аспарагиназу, полученную из штаммов *Erwinia Chrysanthemii*, – Erwinase, Эрвиназа. Вследствие иной фармакокинетики, эрвиназа применяется совершенно по-другому, а именно препарат в дозе  $20\ 000 \text{ Ед/м}^2$  вводится внутривенно капельно 2 раза в неделю. Это заменяет примерно 1 введение обычной *E. Coli* аспарагиназы в дозе  $5\ 000$  или  $10\ 000 \text{ Ед/м}^2$  1 раз в неделю внутримышечно (в зависимости от терапевтической группы), а 4 введения эрвиназы в дозе  $20\ 000 \text{ Ед/м}^2$  заменяют 1 введение ПЭГ-аспарагиназы в дозе  $1\ 000 \text{ Ед/м}^2$  1 раз в 2 недели внутривенно капельно. Эрвиназа в данный момент проходит регистрацию в России, однако главная проблема заключается не столько в отсутствии регистрации, сколько в

высокой стоимости препарата. Поэтому в основном здесь пока приходится рассчитывать на помощь благотворительных фондов.

Однако может быть и другая ситуация. В случае инициального применения ПЭГ-аспарагиназы также могут наблюдаться аллергические реакции, но часто это аллергические реакции не на собственно аспарагиназу, а на полиэтиленгликоль, в который аспарагиназа упакована. В этих случаях после использования ПЭГ-аспарагиназы возможно успешное продолжение лечения нативной E.Coli аспарагиназой.

***Все случаи аллергических реакций на аспарагиназу, отмены препарата должны немедленно сообщаться в центр рандомизации. Прекращение введения L-аспарагиназы обсуждается с руководителем протокола.***

### **28.2.3. DNR (даунорубицин, рубомицин) и IDA (ударубицин)**

Эти препараты назначаются при лейкоцитах более 2 000/мм<sup>3</sup> и гранулоцитах более 750/мм<sup>3</sup>, при хорошем общем самочувствии и отсутствии каких-либо признаков инфекции.

Перед каждым введением препарата должны быть сделаны ЭКГ и ЭХО-КГ. Хотя у определённого количества пациентов могут наблюдаться бессимптомные изменения на ЭКГ в виде преходящих нарушений ритма и некоторого снижения вольтажа, они крайне редко имеют серьёзное клиническое значение, поэтому прежде чем отменять даунорубомицин вследствие снижения вольтажа по данным ЭКГ или снижения сократимости миокарда по данным ЭХО-КГ относительно исходных данных, следует связаться с руководителем протокола.

### **28.2.4. Реиндукции**

Перед началом реиндукции должны быть соблюдены следующие требования:

- удовлетворительное общее состояние;
- отсутствие тяжелой инфекции;
- отсутствие признаков тяжёлой периферической и вегетативной нейропатии (нормальные стул и диурез);
- лейкоциты более 2 000/мм<sup>3</sup>;
- гранулоциты более 500/мм<sup>3</sup>;
- тромбоциты более 50 000/мм<sup>3</sup>.

В случае развития тяжелой нейропатии (боли в конечностях, запоры, атония мочевого пузыря) необходимо сокращение дозы VCR до 70-50% от должествующей или даже его отмена. ***В таких случаях обязателен контакт с руководителем Протокола.***

### **28.2.5. Imatinib (Гливек®)**

Препарат должен приниматься в одно и то же время ежедневно. Гливек является сильным раздражителем и должен приниматься в сидячем положении с большим стаканом воды (250 мл; 100 мл для детей 3 лет и младше). Если ребёнок не может проглотить капсулу, препарат должен приниматься в соответствии со следующими инструкциями: залить содержимое капсулы маленькими порциями (по 20 мл воды),

перемешать и дать ребенку суспензию сразу после этого. Препарат нельзя запивать чем-то другим, например, молоком, кока-колой или апельсиновым соком.

На фоне терапии иматинибом необходимо избегать приема медикаментов, которые метаболизируются с участием цитохрома Р-450: эритромицин, азитромицин, кларитромицин, рифампин и его аналоги, флюконазол, кетоконазол, итраконазол, циметидин, ингибиторы лейкотриенов, используемые при астме, и др., а также грейпфрутовый сок.

В случае гематологической токсичности 3 и 4 степени (тромбоцитопения и нейтропения) **без клинических проявлений**, если они вызваны принимаемым препаратом, доза иматиниба должна быть уменьшена на 20%. При гематологической токсичности 3 и 4 степени, **сопровождающейся сильным кровотечением или очевидными признаками инфекции**, прием иматиниба должен быть прекращен до снижения токсичности и стабилизации клинической картины; затем прием иматиниба следует начинать в дозе 240 мг/м<sup>2</sup>/сут. Однако в случае эпизода его повторной непереносимости решением руководителя исследования и консилиума ФНКЦ ДГОИ он должен быть заменён на дазатиниб.

## 29. СОПРОВОДИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ

### 29.1. Синдром острого лизиса опухоли (СОЛ)

- При разрушении опухолевых клеток образуются следующие основные субстанции, которые выводятся исключительно почками
  - ✓ продукты распада пурина – ксантин, гипоксантин и мочевая кислота;
  - ✓ калий;
  - ✓ фосфат.
- Аллопуринол тормозит распад ксантина и гипоксантина до мочевой кислоты путем ингибирования ксантиноксидазы, снижая образование уратов в сыворотке крови.
- При превышении порога растворимости ксантин, гипоксантин и мочевая кислота могут кристаллизоваться в почечных канальцах и собирательных трубочках. Фосфат, соединяясь с кальцием, образует фосфат кальция и выпадает как в почечных канальцах, так и в концевых капиллярах тканей, следствием чего являются гипокальциемия, олиго/анурия и тканевые некрозы.
- Растворимость ксантина и мочевой кислоты в щелочной среде намного выше, чем в кислой. Но щелочная среда, напротив, благоприятствует выпадению в осадок фосфата кальция. Кроме того, при  $pH > 7,5$  может кристаллизоваться гипоксантин. Следовательно, перезащелачивание мочи тоже может благоприятствовать выпадению продуктов клеточного распада.
- Если перед началом циторедуктивной терапии наблюдается повышение уровня мочевой кислоты и/или калия, и/или фосфатов, и/или креатинина, то мероприятия по нормализации этих показателей должны быть проведены до начала циторедуктивной терапии. Однако начало этой терапии не должно откладываться более чем на 24 часа.
- Главным мероприятием является инициирование и поддержание высокого диуреза – 100-250 мл/м<sup>2</sup>/час. Если этого удастся добиться, то метаболические нарушения бывают редко.
- Если адекватного диуреза, несмотря на достаточный объём инфузии, применение различных мочегонных средств (лазикс, маннитол, альбумин, допамин 3 мкг/кг/мин) добиться не удастся, то должны быть своевременно сделаны все необходимые приготовления к гемодиализу. Причиной олиго/анурии в этом случае является распространённое опухолевое поражение почек и/или обструкция опухолью (лимфомой) нисходящих мочевых путей, либо развитие тяжёлой уратной или кальциево-фосфатной нефропатии, либо комбинация этих патологических состояний.
- Гиперкалиемия является наиболее опасным осложнением синдрома острого лизиса опухоли. Если после проведения профилактических/терапевтических мероприятий уровень калия повышается или при предшествующей гиперкалиемии не происходит его быстрого снижения, то угрожающее состояние может развиваться в течение нескольких ближайших часов.

## 29.2. Профилактика синдрома острого лизиса опухоли

1. Аллопуринол – 10 мг/кг в сутки в 2-3 приема (max – 500 мг/сутки) в течение 3-8 дней.
2. Инфузионная терапия:
  - Объем = 3 000-5 000 мл/м<sup>2</sup>/сутки.
  - 5% раствор глюкозы с 0,9% раствором NaCl = 1:1.
  - Удельная плотность мочи < 1010.
  - Контроль баланса жидкостей. Баланс: количество выделенной мочи = количество введенной жидкости – потери жидкости с дыханием.
  - Контрольное взвешивание 1-2 раза в сутки.
  - При недостаточном мочеиспускании – лазикс 1-10 мг/кг в сутки внутривенно или инфузией, при сопутствующей гипопроотеинемии, даже умеренной, – альбумин, при необходимости – допамин 3-5 мкг/кг/мин.
  - Инициальная инфузия – без калия. Однако в дальнейшем должна проводиться коррекция электролитов в соответствии с данными биохимических анализов. Развитие гиперкалиемии при наличии адекватного диуреза невозможно.
  - Защелачивание мочи: NaHCO<sub>3</sub> 60 ммоль на литр инфузии (60 мл 7,5% раствора соды, либо 100-120 мл 4% раствора соды) добавить к постоянной инфузии (или 100-200 ммоль/м<sup>2</sup>/сутки параллельной инфузией).
  - Регулирование необходимого объема NaHCO<sub>3</sub> соответственно рН мочи.
  - Значение рН мочи 6,0-6,5 является идеальным! При этом сохраняется достаточная растворимость для мочевой кислоты и ксантина и отсутствует опасность образования фосфорно-кальциевых конкрементов.
3. Лабораторный контроль каждые 12-24 часа: биохимический анализ крови – Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Cl<sup>-</sup>, Ca<sup>++</sup>, фосфаты, мочевая кислота, креатинин, мочевины, белок, альбумин.

## 29.3. Другие осложнения

### 29.3.1. Гиперурикемия

- увеличить объем инфузии до 5 000 мл/м<sup>2</sup>/сутки.
- стабилизировать рН мочи на уровне = 6,5 при нормальном содержании фосфатов в крови и на уровне = 6,0 при повышенной концентрации фосфатов в крови. Держать рН мочи на уровне 7,5 нельзя в связи с опасностью кристаллизации гипоксантина.

### 29.3.2. Гиперкалиемия

при K<sup>+</sup> > 6 ммоль/л:

- подготовить пациента к гемодиализу и перевести в соответствующий центр с возможностью проведения гемодиализа;
- как неотложное мероприятие: глюкоза 1 г/кг + инсулин 0,3 Ед/кг, инфузией свыше 30 минут (это приводит только к перераспределению K<sup>+</sup> внутрь клетки, а через 2-4 часа распределение K<sup>+</sup> возвращается к исходному). Следовательно, это только выигрывш во времени для подготовки к гемодиализу;

- при ЭКГ-изменениях: глюконат кальция 10% 0,5-1-2 мл/кг внутривенно медленно (опасность брадикардии) +  $\text{NaHCO}_3$  2 ммоль/кг внутривенно медленно струйно.

при  $\text{K}^+ > 7$  ммоль/л: срочно гемодиализ! и если есть техническая возможность - трансвенозный сердечный регулятор ритма.

### **29.3.3. Гиперфосфатемия**

( $\text{P}^{++} > 1,5$  ммоль/л или 3 мг/100 мл)

- увеличить объем инфузии до 5 000 мл/м<sup>2</sup>/сутки.
- рН мочи не должен быть более 6,0!
- назначить aluminium hydroxid – 0,1 г/кг per os (для связывания фосфатов пищи).
- при гипокальциемии – введение кальция показано только при развитии симптомов гипокальциемии (из-за выпадения в осадок фосфата кальция). Глюконат кальция 10% 0,5-1-2 мл/кг внутривенно, медленно (монитор! опасность брадикардии!).
- если фосфат  $> 10$  мг/100 мл (5 ммоль/л) или фосфат кальция  $> 6,0$  ммоль/л – срочно гемодиализ!

### **29.3.4. Гипокальциемия**

Коррекция проводится только при появлении клинических симптомов гипокальциемии:

- глюконат кальция 10% 0,5-1 мл/кг внутривенно, медленно (монитор! опасность брадикардии);
- контроль концентрации  $\text{Mg}^{++}$ ! При гипомагниемии: коррекция магния 0,2-0,8 мэкв/кг в сутки длительной внутривенной инфузией (25% раствор сернокислой магнии 0,1-0,4 мл/кг в сутки).

### **29.3.5. Олиго/анурия**

**Отделение мочи менее 50 мл/м<sup>2</sup> в час, несмотря на введение фуросемида 10 мг/кг в сутки и инфузионную терапию в объеме 130-200 мл/м<sup>2</sup> в час.** «Обычное» определение  $< 5$  мл/м<sup>2</sup> в час к данной ситуации не применимо. Быстрое возрастание особенно  $\text{K}^+$  при ожидании «выполнения» такого определения может привести к летальному исходу. Но диурез должен оцениваться только вместе с объемом реально вводимой жидкости.

- УЗИ: Обструкция мочевыводящих путей? Инфильтрация почек?
- лаборатория:  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{++}$ , мочевая кислота, фосфат.
- моча: кристаллы уратов? Кристаллы фосфата кальция?
- терапия: гемодиализ! самое позднее при подъеме  $\text{K}^+ > 6$  ммоль/л.

### **29.3.6. Показания к гемодиализу**

- $\text{K}^+ > 7$  ммоль/л или подъем  $> 6$  ммоль/л, несмотря на достаточную инфузионную терапию и диуретики;
- фосфат  $> 10$  мг/100 мл (5 ммоль/л) или продукт  $\text{Ca} \times \text{P} > 6,0$  ммоль/л

- отделение мочи менее 50 мл/м<sup>2</sup> в час, несмотря на введение фуросемида 10 мг/кг в сутки и инфузионную терапию в объеме 130-200 мл/м<sup>2</sup> в час
- двусторонняя высокая или полная обструкция мочевыводящих путей

#### **29.4. Профилактика и лечение инфекционных осложнений**

Инфекционные осложнения являются основной причиной гибели больных в период проведения полихимиотерапии (особенно в период индукции).

В момент постановки диагноза до начала химиотерапии желательно сделать (если есть возможность):

- бактериологическое исследование крови, стула, экссудатов, мазков с кожи и слизистых;
- серологические (вирусологические) исследования на Varizella-Zoster, Herpes Simplex, CMV, корь, EBV, гепатиты A,B,C,D, ВИЧ, кандиду, аспергиллы;
- С-реактивный белок и/или прокальцитонин.

Мониторинг этих показателей крайне желателен в течение всего периода индукции (если есть возможность), а в дальнейшем по показаниям.

При росте трансаминаз необходимо сделать следующие серологические (вирусологические) исследования с целью исключения вирусного поражения печени: CMV, EBV, Гепатиты A, B, C

##### **29.4.1. Профилактика инфекционных осложнений**

Период индукции является самым опасным, т.к. в это время длительная (более 10 дней) нейтропения и, соответственно, связанные с ней инфекционные осложнения, практически неизбежны из-за тотальной инфильтрации костного мозга пациента бластными клетками.

При этом у пациентов с большой массой опухоли (гиперлейкоцитоз, органомегалия) возможности прерывания химиотерапии нет, времени на перебор комбинаций антибиотиков также нет.

- Котримоксазол (Бисептол, Бактрим, Септрин) 3 раза в неделю (понедельник, вторник, среда) в один прием в дозе 5 мг/кг по триметоприму или 20 мг/кг по сульфаметоксазолу per os – в течение всего периода лечения обязательно.
- Уход за ротовой полостью: 6-10 раз в день полоскание полости рта дезинфицирующими растворами (например, водным раствором хлоргексидина 0,05%, или раствором Braunol, или Betaisodona, или Betadine, Бетадин 1% (1:10), или Гексорал, или Йодиол (Повидон-йод) в разведении 1:20-1:40, или Стопангин).
- Специфическая профилактика/лечение орального мукозита, в качестве дополнения к стандартному уходу за ротовой полостью (см. выше): раствор солевой гипернатрический, содержащий двухосновный фосфат натрия, одноосновный фосфат натрия, хлорид кальция, хлорид натрия и очищенную воду – выпускается под названием Carphosol/Капосол. Рекомендуется полоскать ротовую полость 4 раза в день, начиная с 1-го дня химиотерапии, при ухудшении

мукозита – увеличить частоту до 6 – 10 раз в день, на период проведения химиотерапии, связанной с риском выраженного орального мукозита.

- Тщательный, но щадящий уход за зубами и деснами; ограничение использования даже мягких зубных щёток; рекомендуется отдавать предпочтение ротовому душу; при тромбоцитопении или ранимых слизистых использование зубных щёток должно быть исключено, вместо этого необходима дополнительная обработка рта вяжущими средствами (Kamillosan).
- Профилактика запоров и пареза кишечника: возникновение запоров и пареза кишечника благоприятствует росту бактерий и грибов в толстом кишечнике и инвазии их в слизистые, особенно при повреждении последних цитостатиками. Следовательно, необходимо уделять самое пристальное внимание ежедневной дефекации и обеспечить у больного пластичный кал. При запорах: лактулэза per os, растительные масла (или другие слабительные препараты).
- Дезинфекция кожи: ежедневное мытье под душем или обтирание водным раствором хлоргексидина, обработка мацераций и повреждений раствором бриллиантовой зелени.

**При появлении признаков стоматита:** к базовой терапии необходимо добавить Дифлюкан (Флюконазол) 4-5 мг/кг 1 раз в день per os в течение 3-5 дней.

**При появлении дефектов слизистой полости рта:**

1. Исключить использование зубных щёток.
2. При развитии распространённого грибкового стоматита показана системная терапия Амфотерицином В 1 мг/кг в течение 5-7 дней;
3. При открытых повреждениях не использовать гексидин (Hexidin), (Гексорал), т.к. он тормозит деятельность фибробластов.
4. Полоскание с обезболивающими растворами, например Маалокс-суспензия/Ксилокаин 2%/ р-р пантенола 2% 1:1:1.
5. При подозрении на герпетическое поражение (сильные боли+гиперемия) – ацикловир 750 мг/м<sup>2</sup> в день в три приёма в/в капельно в течение часа 5-7 дней.
6. При распространённых воспалении/некрозах периапикальных дёсен – противонаэробные антибиотики (метронидазол, клиндамицин в комбинации с пиприлом).
  - Необходима ежедневная дезинфекция места пребывания больного с помощью дезрастворов при наличии агранулоцитоза – ежедневная смена постельного и нательного белья.
  - Обязательна личная гигиена родителей и посетителей, мытье рук персонала при входе в палату (бокс).
  - Желательно наличие в палатах воздухоочистителей.

**29.4.2. Диагностика и лечение инфекционных осложнений**

Лихорадкой у больного с нейтропенией (нейтрофилов < 500/мкл) считается однократное повышение базальной температуры тела > 38,5<sup>0</sup>С или несколько подъемов (3 – 4 раза в сутки) до 38<sup>0</sup>С. Принимая во внимание высокий риск фатального исхода у больного с инфекцией, лихорадку у такого пациента с

нейтропенией, развившую в ходе миелосупрессивной полихимиотерапии, следует расценивать как наличие инфекции, что требует немедленного начала эмпирической антибактериальной терапии и проведения обследования с целью уточнения характера инфекции.

**Диагностические мероприятия** при лихорадке включают следующие обследования:

- Осмотр места стояния катетера, оценка длительности его нахождения и его функционирования (проходимость в обе стороны и пр.)
- определение содержания С-реактивного белка и/или прокальцитонина в динамике количественным методом;
- многократные бактериологические исследования:
- культура крови (аэробы, анаэробы, грибы), при этом забор крови производится из катетера и периферической вены,
- мазки из ануса, носоглотки, иногда из поражений кожи,
- моча из средней порции струи (количество и культура микроорганизмов, а также наличие *Candida albicans*),
- копрокультура;
- определение антител к Herpes Simplex и цитомегаловирусу (IgM);
- выявление вирусов из различных мест повреждения, мочи, кала;
- рентгенография грудной клетки, компьютерная томография лёгких и КТ и/или МРТ исследование органов брюшной полости, головного мозга и придаточных пазух для выявления очагов инфекции;
- диагностическая люмбальная пункция (при необходимости).

### **Терапия**

Предложено много инициальных антибактериальных режимов; к сожалению, при выборе препаратов в условиях отечественных клиник часто приходится исходить из того, что имеется в наличии. Однако необходимо соблюдать общие принципиальные положения:

Стартовая комбинация, как правило, состоит из сочетания: аминогликозид + азилуреидопенициллин (пиперациллин-пиприл, азлоциллин – секуропен или мезлоциллин), либо тиментин (тикарциллин с клавулановой кислотой) + аминогликозид, либо цефтриаксон/цефтазидим (фортум)/цефоперазон + аминогликозид. Использование гентамицина в большинстве случаев не показано, так как флора к нему, как правило, уже устойчива. Возможна также монотерапия карбапенемами (тиенам, меронем) или максипимом. Использование комбинации амоксициллин или ампициллин + гентамицин возможно лишь в редких случаях неосложнённой «домашней» инфекции, протекающей без признаков выраженной интоксикации и нарушения общего состояния больного, и при полной уверенности чувствительности флоры к данной комбинации. Применение «старых» цефалоспоринов, таких как цефамезин и клафоран, в силу их узкого спектра действия и наличия к ним природной резистентности у синегнойной палочки, не показано.

## **Стартовая комбинация антибиотиков**

При выборе стартовой комбинации антибиотиков необходимо:

1. Учитывать результаты повторных бактериологических исследований в данной клинике у других пациентов.
2. Учитывать длительность текущей нейтропении, предшествующий курс химиотерапии.
3. Учитывать инфекционный анамнез больного, предшествующие курсы антибиотиков и их эффективность.
4. Учитывать наряду с появлением лихорадки все остальные клинические данные:
  - поражение лёгких и/или длительно стоящий катетер с лихорадкой после промывания и/или не просто лихорадка, а потрясающие ознобы. В этих случаях необходимо включать ванкомицин уже в стартовую комбинацию.
  - клиника энтероколита с диареей + выраженная интоксикация и/или тяжёлый мукозит с воспалительными изменениями дёсен – терапия первой линии метрагил + пиприл или тиенам.
  - поражение рта и/или характерная сыпь и/или наличие друз грибов в моче и/или характерные очаги в печени и селезёнке при сонографии – амфотерицин В 1 – 1,5 мг/кг/сут
  - гипотония и нестабильная гемодинамика – немедленно фортум + амикацин (+ ванкомицин) или тиенам + амикацин (+ ванкомицин) (+ метрагил) и т.д., что в значительной степени зависит от опыта лечащего врача.
5. Должна быть назначена адекватная инфузионная терапия с коррекцией электролитов и альбумина и заместительная терапия.

Эффективность стартовой антибактериальной терапии положено оценивать через 24-36 часов для того, чтобы судить о её достаточности, однако всегда необходим повторный с интервалами 8-12 часов детальный осмотр такого больного с оценкой стабильности гемодинамики и степени интоксикации, появления новых инфекционных очагов.

Антибактериальная терапия продолжается до разрешения нейтропении.

## **Системная грибковая инфекция**

При обоснованном подозрении или обнаружении системной грибковой инфекции следует применить внутривенную терапию Амфотерицином В. Стартовая доза – 0,5 мг/кг в 1-ый день, на следующий день – полная терапевтическая доза – 1 мг/кг в день однократно. Амфотерицин В разводится на глюкозе, приготовленной из бидистиллированной и деионизированной воды (пластиковый дистиллятор) без примесей солей Na.

Терапия Амфотерицином В проводится длительно и через 8-10 дней возможны 1-2-х дневные интервалы (при проявлениях почечной токсичности препарата). При применении Амфотерицина В необходимо контролировать функцию почек и делать биохимический анализ крови (электролиты, креатинин). Одним из частых осложнений терапии Амфотерицином В является снижение уровня калия в сыворотке крови, в

связи с чем необходима постоянная коррекция калия до нормальных величин. Во время инфузии Амфотерицина В, а также в течение примерно 3-4 часов после инфузии, могут наблюдаться реакции на введение препарата в виде лихорадки, потрясающего озноба, тахикардии. Однако данные реакции не являются противопоказанием к дальнейшему применению препарата, купируются глюкокортикоидными гормонами и анальгетиками, а перед следующими введениями Амфотерицина В делается премедикация этими же препаратами. В особо тяжелых случаях показано введение промедола.

В настоящее время возможности противогрибковой терапии резко увеличились в связи с появлением новых противогрибковых препаратов (вориконазол, гризеофульвин). Необходимо с осторожностью относиться к применению препарата итраконазол (и, возможно, вориконазол) в начале терапии, так как в периоде индукции, а в дальнейшем и в реиндукциях больные получают винкристин. Их комбинация вызывает резкое усиление нейротоксичности винкристина с развитием паралитического илеуса, атонии мочевого пузыря и т.д. В связи с этим применение итраконазола (орунгала), а возможно и вориконазола, параллельно с винкристином является противопоказанным.

### **29.5. Вирусные инфекции**

При продолжительной нейтропении, появлении повторных эпизодов лихорадки и/или соответствующей симптоматике (например, при наличии глубоких язвенных поражений слизистой рта) необходимо учитывать возможность вирусной инфекции (Herpes Simplex, ветряная оспа, опоясывающий лишай). При наличии клинических проявлений назначается ацикловир 30 мг/кг в день в три приема внутривенно капельно за 1 час в течение 5 дней (минимально) до появления корочек на последних везикулах. В том случае, когда имеется значительное некротически-язвенное поражение слизистой полости рта и, пациент предъявляет жалобы на сильные боли во рту, отказывается из-за этого от приема пищи, необходимо обязательное обезболивание вплоть до применения наркотических анальгетиков.

### **29.6. Другие инфекции**

При развитии симптомов пневмоцистного поражения легких (*Pneumocystis carinii*) доза котримоксазола – 20 мг/кг/день по триметоприму, вводится 2 раза в день внутривенно капельно.

Интерстициальное поражение легких или появление инфильтратов может быть вызвано также грибковой или кокковой инфекцией, легионеллой, микоплазмой. В соответствии с причиной инфекции назначается антибактериальная, противогрибковая, противовирусная терапия.

При развитии мягкотканых очагов – целлюлита, особенно в перианальной области, тифлита, синуситов в комплекс лечения добавить противоанаэробные препараты (например, метронидазол 7,5-10 мг/кг на одно введение в 3 приема внутривенно капельно), либо Тиенам.

### **29.7. Профилактика и лечение гастрита и язвенной болезни**

Профилактически можно применять антацидные препараты: альмагель, фосфолюгель, маалокс, солюгастрил.

При наличии тяжелого эрозивного гастрита (боли, данные ЭФГДС): применение H<sub>2</sub> блокаторов – ранитидин (напр., Zantac/Зантак, Zantic, Sostril), циметидин (Tagamet, Famotidin) или ингибиторов протонной помпы (омепразол – напр., Losec/Лосек). Применение H<sub>2</sub> блокаторов и ингибиторов протонной помпы более 5 – 7 дней не рекомендуется, так как вследствие длительного подавления секреции соляной кислоты в желудке возможно быстрое распространение грибковых налётов на слизистой кишечника.

### 29.8. Побочное действие L- аспарагиназы

Шкала по оценке гиперчувствительности к аспарагиназе предложена Kurzbergetal. в 1997 г. Оценка гиперчувствительности проводится следующим образом:

- 1 степень – локальные реакции в месте инъекции в виде гиперемии кожи, отека или инфильтрации подкожно-жировой клетчатки диаметром менее 10 см и сохраняющиеся менее 24 часов на фоне терапии антигистаминными/глюкокортикоидными препаратами.
- 2 степень – уртикарная сыпь (крапивница), сохраняющаяся менее 24 часов на фоне терапии антигистаминными/глюкокортикоидными препаратами.
- 3 степень – бронхоспазм, отек Квинке.
- 4 степень – анафилаксия, гипотензия.

Гиперчувствительность 1 и 2 степени (локальная гиперемия кожи, крапивница) не является противопоказанием к продолжению терапии Аспарагиназой. Возможно её применение под прикрытием антигистаминных и стероидных препаратов либо рекомендуется в/в введение аспарагиназы с максимальной продолжительностью инфузии 24 часа с премедикацией антигистаминными или глюкокортикоидными препаратами (например, преднизолон в дозе 1 мг/кг). Однако, необходимо интенсивное наблюдение за пациентом в течение всего периода инфузии и 2 часа после ее окончания, по возможности в условиях отделения реанимации, с приготовленными в шприцах растворами адреналина и гидрокортизона (солюкортеф) на случай развития анафилактических реакций.

Гиперчувствительность 3 и 4 степени (т.е. развитие анафилаксии и/или отёка Квинке и/или бронхоспазма) – является противопоказанием к продолжению терапии аспарагиназой. Однако, возможна попытка замещения на альтернативный препарат – PEG-Asparaginase в дозе 1 000 Ед./м 1 раз в 2 недели. О смене препарата Аспарагиназы необходимо информировать руководителя Протокола.

Развитие лейкопении (нейтропении) без признаков тяжёлой инфекции не является основанием для отмены L-аспарагиназы.

У части больных в период лечения аспарагиназой имеются изменения в коагулограмме, и даже снижение альбумина. В большинстве случаев, однако, эти изменения не имеют терапевтических последствий. Тем не менее, контроль концентрации антитромбина III (АТ) и фибриногена должен проводиться перед каждым введением L-asp. Дефицит антитромбина III (АТ) требует предварительного введения концентрата человеческого антитромбина перед каждым введением аспарагиназы.

### **Алгоритм действий при выявлении изменений в коагулограмме:**

- Фибриноген > 0,8 г/л, АТ > 75% – никакой сопроводительной терапии не нужно
- Фибриноген < 0,8 г/л – СЗП перед введением L-asp
- АТ – 50-75% без тромботического анамнеза – никакой сопроводительной терапии не нужно. Контроль концентрации антитромбина после введения L-asp.
- АТ – 30-50% без тромботического анамнеза – АТ (1 МЕ/кг = 2% в плазме; расчетный уровень 75%) перед введением L-asp и далее как обычно
- АТ < 30% без тромботического анамнеза – АТ до введения L-asp и после; контроль 2 раза в неделю
- Предшествующий тромбоз – АТ (1 МЕ/кг = 2% в плазме; расчетный уровень 100%)

### **29.9. Упорные тошнота и рвота**

Сами по себе тошнота и рвота наблюдаются достаточно часто и не являются основанием для прерывания терапии аспарагиназой, однако требуют проведения следующих сопроводительных мероприятий:

- 8-24 часовая инфузия – глюкоза 5%:NaCl 0,9% – 1:1
- применение противорвотных препаратов типа церукал, zofran, vomex и др.
- при необходимости – длительная инфузия альбумина

### **29.10. Панкреатит**

Поражения поджелудочной железы при применении L-аспарагиназы могут быть в виде нескольких клинических вариантов:

Прежде всего, это собственно «аспарагиназный» панкреатит, клиническая картина которого всегда включает три важнейших синдрома:

- Упорный выраженный болевой синдром в области живота часто опоясывающего характера, тошнота, рвота, проявления интоксикации
- Повышение уровня амилазы крови/диастазы мочи (так называемый амилазосиндром)
- Патологические изменения на КТ/МРТ (метод выбора), представляющие собой, прежде всего, увеличение размеров поджелудочной железы отек и даже очаги некроза. При этом для верификации панкреатита ультразвуковое исследование в силу субъективности метода является абсолютно недостаточным и никак не может заменить проведение КТ и/или МРТ.

Все эти признаки являются международными стандартами диагностики «аспарагиназного» панкреатита. Конечно, развитие такого панкреатита является основанием для полной отмены терапии аспарагиназы. Необходимо помнить, что настоящий аспарагиназный панкреатит является достаточно редким осложнением.

Поэтому важно отличать чисто «аспарагиназный» панкреатит от панкреатита, как очага инфекции вследствие развития септического процесса. В этой ситуации роль аспарагиназы вторична, гораздо большее значение имеет несоблюдение стандартов ухода, прежде всего за катетером. Решающим является не столько сам факт

применения аспарагиназы, сколько развитие тяжёлой инфекции. Раннее применение адекватной антибактериальной терапии с использованием карбапенемов (тиенама), своевременное удаление инфицированного катетера может оборвать инфекционный процесс в поджелудочной железе. А жёсткое соблюдение санитарных норм и стандартов ухода за онкогематологическими больными приведёт к уменьшению частоты так называемых «аспарагиназных» панкреатитов.

Дифференциальную диагностику необходимо проводить также с амилазосиндромом, проявляющимся в виде повышения амилазы в крови в сочетании с умеренным абдоминальным дискомфортом (как правило, в виде тошноты, рвоты). Однако отсутствие выраженного упорного болевого синдрома и, самое главное изменений поджелудочной железы на МРТ/КТ позволяют снять в таких случаях диагноз панкреатита. Это состояние, как правило, проходит в течение 7-10 дней и может потребовать лишь временного прерывания аспарагиназы. Однако дальнейшая терапия аспарагиназой в этой ситуации возможна.

Серьёзными осложнениями панкреатита являются панкреонекроз, образование геморрагического компонента и псевдокист. Эти ситуации могут потребовать экстренного хирургического вмешательства с целью дренирования поджелудочной железы и обеспечения её декомпрессии.

#### **29.11. Винкристиновая полинейропатия**

Специального неврологического лечения винкристиновой нейропатии не существует. После отмены лечения винкристином неврологическая клиника уходит в течение нескольких месяцев. Единственный препарат, который показал свою активность – это глютаминовая кислота в дозе 1,5 грамма в сутки. Но эффективность применения глютаминовой кислоты спорна. Одно мультицентровое исследование показало её активность против полинейропатии, другое не подтвердило.

Очень важно качество винкристина, его производитель. В крайнем случае, можно использовать винкристин фирмы Тева, идеальный вариант – это винкристин от Гедеон-Рихтер или от одного из западных производителей. Крайне нежелательно использование винкристина отечественного производства вследствие неустановленной безопасности его применения в детской практике.

Применение итраконазола (Орунгала) одновременно с винкристином и в течение недели после его введения резко увеличивает риск возникновения и интенсивность клинических проявлений винкристиновой полинейропатии.

Основа лечения винкристиновой нейропатии – это либо удлинение промежутков между введениями винкристина, либо уменьшение доз винкристина.

#### **29.12. Тактика заместительной терапии**

##### **29.12.1. Трансфузия тромбомассы**

Тактика трансфузии тромбомассы должна быть различна при:

- тромбоцитопении без осложнений программного лечения,
- тромбоцитопении при наличии различных осложнений программного лечения (например, инфекционные осложнения),

- тромбоцитопении при необходимости выполнения различных инвазивных манипуляций (катетеризация с целью постановки центрального катетера, проведение люмбальных пункций, биопсий).

В настоящее время правилом является использование тромбоцитов, полученных от одного донора путём сепарации крови на специальных приборах сепараторах (Гемонетикс, Фрезениус). Использование для онкогематологических больных тромбоцитов, полученных путём старого плазмафереза на мешках и от многих доноров является абсолютно недопустимым, так эффективность такой трансфузии тромбоцитов чрезвычайно мала, а риск осложнений резко возрастает.

- Трансфузия тромбоцитов при отсутствии осложнений программного лечения проводится при снижении уровня тромбоцитов ниже 15 000 – 20 000/мм<sup>3</sup>. Количество переливаемых тромбоцитов составляет 1 доза на 10 кг веса (4-6 доз на 1,5 м<sup>2</sup> площади поверхности тела), при этом в 1 дозе тромбомассы должно содержаться 0,5-0,7×10<sup>11</sup> тромбоцитов. Но этот расчёт верен только в случае приготовления тромбоцитов от одного донора на сепараторе.
- При наличии вирусной инфекции тромбомасса не переливается, однако при необходимости трансфузии по пункту 1 при наличии вирусной инфекции доза переливаемой тромбомассы должна быть увеличена. В случае бактериального сепсиса в период индуцированной аплазии кроветворения, когда количество тромбоцитов снижается менее 30 000-40 000 тыс/мкл, тромбомасса переливается независимо от того есть ли показания по пункту 1.
- При необходимости выполнения инвазивных манипуляций тромбомасса переливается в случае, если тромбоцитов менее 40 000-50 000 тыс/мкл.

### **29.12.2. Трансфузия эритромаcсы**

Во всех случаях, исключая пневмонию и дыхательную недостаточность, переливание эритромаcсы должно производиться при содержании гемоглобина ниже 70 г/л и гематокрите менее 0,3 или при наличии клинических симптомов анемического синдрома (сонливость, тахикардия, одышка). Доза переливаемой эритромаcсы – 10 мл/кг. При развитии инфекции эритромаcса переливается при снижении гемоглобина ниже 100 г/л.

Препараты компонентов крови должны быть максимально обеднены лейкоцитами. Цитомегаловирус-негативным реципиентам необходимо обеспечить переливание цитомегаловирус-негативных компонентов крови.

### **29.13. Профилактика и лечение тромботических осложнений**

1. Коагулологическое обследование перед началом терапии:

- протромбиновый Индекс (ПИ),
- протромбиновое время (ПВ),
- фибриноген,
- активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ),
- тромбиновое время (ТВ),
- Д-димер

- антитромбин III
2. Допплеровское сканирование сосудов бассейна верхней полой вены и ЭХО-КГ
- перед первой катетеризацией
  - контроль состояния катетеризированной вены – 1 раз в месяц в плановом порядке + перед повторной катетеризацией
3. Дополнительная диагностика при клинических указаниях на тромбоз:
- Коагулограмма (ПИ, ПВ, фибриноген, АЧТВ, ТВ, протромбин, Д-димер, антитромбин III) – при любой локализации и причине тромбоза.
  - Протеин С, протеин S, антитромбин.
  - Если есть возможность в клинике, провести исследование основных значимых мутаций в генах системы:
    - ✓ ген II фактора (тромбина), мутация GP20210A
    - ✓ ген V фактора (проакцелирина), мутация G1659A (лейденская)
    - ✓ ген ингибитора активатора плазминогена (PAI-I), мутация 675 5G/4G
    - ✓ ген метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR) мутация TT677
  - Тромбоз, ассоциированный с центральным катетером:
    - ✓ доплеровское исследование сосудов бассейна верхней полой вены с оценкой протяжённости и флотирования тромба
    - ✓ подозрение на ТЭЛА:
  - компьютерная томография лёгких (как можно быстрее)
  - сцинтиграфия лёгких (в течение суток)
    - ✓ подозрение на тромбоз глубоких вен конечностей (в основном ног):
  - доплеровское исследование поражённого участка
    - ✓ подозрение на тромбоз венозных синусов:
  - МР-ангиография
    - ✓ подозрение на тромбоз воротной вены и других вен брюшной полости (крайне редко!):
  - доплеровское исследование ± ангиография
4. Противотромботическая терапия (при подтверждении венозного тромбоза необходимо начать немедленно!):
- нефракционированный гепарин внутривенно, в начале – болюсное введение 75-100 МЕ/кг, затем постоянная инфузия со скоростью 20-28 МЕ/кг/час; мониторинг: АЧТВ, целевые значения – увеличение до величин, в 2,5 раза больше нормальных (28-43 секунд),
5. После 5-10 дней гепаринотерапии – низкомолекулярный гепарин подкожно (клексан – 1 мг/кг 2 раза в сутки, фраксипарин – 0,1 мл/10 кг в сутки; мониторинг: активность плазмы в отношении активированного X фактора (анти-Ха), целевые значения: 0,5-1,0 МЕ/мл

6. При подтвержденном тромбозе: продолжение терапии ОЛЛ по протоколу ALL-MB 2015 на фоне антикоагулянтной терапии, при обнаружении дефицита антитромбина у пациента – срочная консультация с руководителем исследования для решения вопроса о продолжении терапии препаратами аспарагиназы!!!
7. Показания для удаления катетера и новой катетеризации:
  - Инфекция места входа катетера – только для пункционного
  - Туннельная инфекция – нет. Бровиак-катетер – лечим туннельную инфекцию. Поскольку внешняя часть катетера проводится под кожей и вблизи грудины выводится наружу, под кожей вблизи места выхода катетер окружает муфта из специального материала, в которую может прорасти ткань организма. Эта муфта препятствует проникновению бактерий снаружи в подкожный туннель, в котором располагается катетер
  - Тромбоз центральной вены, ассоциированный с катетером
  - Катетер-ассоциированная бактериемия (Staph. Aureus, MRSA, Candida, Ps. Aeruginosa, Stenotrophomonas maltophilia)
  - Механическая окклюзия – по результатам попытки реканализации с помощью стрептокиназы
  - Неисправность – при возможности исправить (бровиаки продаются с наборами для ремонта).
8. Показания для дополнительной сопроводительной терапии на фоне терапии L-aspar см. главу 29.8 (стр. 118)
9. Правила проведения люмбальных пункций на фоне антикоагуляции:
  - За 24 часа до проведения люмбальных пункций отмена антикоагулянтной терапии с последующим возобновлением через 24 часа
10. Динамическое наблюдение состояния тромба: доплеровское сканирование и коагулограмма (Д-димер): каждую неделю.
11. Решение вопроса о замене препарата аспарагиназы (при возникновении осложнений) на ЭРВИНАЗУ, КРАСНИТИН или ОНКАСПАР – обсуждение с руководителем протокола.

### **30. ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ. КОНСТАТАЦИЯ РЕМИССИИ**

#### **Реакция на дексаметазон или метилпреднизолон**

По окончании циторедуктивной терапии (семь дней приема дексаметазона или метилпреднизолон) на 8 день Протокола обязательно определяется количество бластных клеток в мкл крови. При этом кумулятивная общая доза дексаметазона должна составлять не менее 21 мг/м<sup>2</sup>, а метилпреднизолон не менее 220 мг/м<sup>2</sup> (420 мг/м<sup>2</sup>).

#### **Контроль костного мозга на 15 день**

При ремиссии на 15 день пациент считается ранним респондентом. При наличии на 15 день более 10% бластов в костном мозге у пациента, относящегося к терапевтическим группам «А» и «1221-SR», он получает на 22 день следующую дозу рубомицина 45 мг/м<sup>2</sup> за 6 часов внутривенно капельно.

#### **Статус ремиссии на 36 день**

На 36 день проводится пункция костного мозга, осуществляется повторный контроль клинических симптомов. Полная ремиссия считается достигнутой при условии:

- наличия менее/равно 5% бластов в костном мозге при нормальной или немного сниженной клеточности;
- отсутствия экстрамедуллярного поражения;
- отсутствия при терапевтической люмбальной пункции на 29 день лейкозных клеток в ликворе в соответствии с Протоколом.

В случае, если на 36 день не наступает полная ремиссия, пациент не подлежит рандомизации, а переводится в группу высокого риска.

Установление статуса ремиссии может быть проблематичным в следующих ситуациях:

- костный мозг содержит очень незрелые клетки, доля которых составляет 5% – 20%, и возникает вопрос, идет ли речь о наличии лейкозных клеток или об очень незрелой популяции клеток регенерирующего костного мозга. В этом случае необходимо повторить пункцию костного мозга через 1 неделю без промежуточной терапии;
- костный мозг не содержит бластов, но он гипоклеточный или апластический – тактика та же.
- При тромбоцитах ниже 50 000/мкл и лейкоцитах менее 2 000/мкл, очевидно, происходит разбавление костного мозга периферической кровью и необходимо повторить пункцию костного мозга, как только лейкоциты составят более 2 000/мкл.

#### **Контрольные пункции (костный мозг и ликвор)**

В конце консолидирующей фазы (31 неделя) проводятся контрольные пункции костного мозга, в целях документального подтверждения длительной ремиссии. Исследования ликвора производятся при каждой терапевтической люмбальной

пункции. В дальнейшем, при отсутствии клинико-лабораторных показаний пункции более не проводятся.

### **Диагноз рецидива**

**Костномозговой рецидив.** Изолированный КМР диагностируется тогда, когда в костном мозге достоверно обнаруживается 25% и более лимфобластов, без одновременного поражения ЦНС и/или другого экстрамедулярного поражения. При данном диагнозе допустимо одновременно увеличение печени, селезенки, лимфоузлов или миндалин.

**ЦНС – рецидив.** Изолированный ЦНС-рецидив доказывается содержанием лимфобластов в ликворе при цитологическом исследовании, а также неврологическими симптомами, обусловленными ОЛЛ. При внутричерепном образовании на КТ и при отсутствии бластов в ликворе, крови и костном мозге, для диагностирования изолированного рецидива ЦНС необходимо получить гистологическое подтверждение или провести (при возможности) однофотонную эмиссионную КТ головного мозга. В костном мозге число бластных клеток должно составлять менее 5%. Исключение поражения ЦНС осуществляется с помощью люмбальной пункции, причем обязательно приготовление цитопрепарата.

**Тестикулярный рецидив.** Диагноз изолированного рецидива яичка диагностируется появлением одно- или двустороннего безболезненного опухания яичка, уплотненного при пальпации (объем яичка с отклонением от нормы более чем на 2 единицы, измеряемое орхидометром Прадер). Диагноз изолированного рецидива яичка ставится только в том случае, когда в костном мозге менее 5% лимфобластов.

**Особые локализации рецидивов.** Речь идет о первичном рецидиве в кожу, кости, орбиту, средостение, изолированный лимфоузел, миндалину. Поражение костного мозга (25% и более лимфобластов) представляют собой КМР с одновременным увеличением лимфоузлов и миндалин. Особые локализации рецидивов – это те, которые первоначально замечены изолированно от костного мозга, ЦНС или яичек. Для постановки диагноза рецидива особой локализации необходимо подтверждение с помощью биопсии. Лейкемическая инфильтрация глазного дна обычно четко определяется офтальмологами.

**Комбинированные рецидивы.** Сочетание двух и более поражений различной локализации. При комбинированных рецидивах костный мозг считается пораженным при наличии 5% и более лимфобластов.

### **31. ДИНАМИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ ЗА БОЛЬНЫМ В ПЕРИОД ХИМИОТЕРАПИИ И КАТАМНЕЗ.**

Наряду со своевременной регистрацией/рандомизацией больных с ОЛЛ в рамках данного исследования и чётким выполнением протокола важнейшей задачей врачей каждой клиники, участвующей в мультицентровом контролируемом клиническом исследовании ALL-MB 2015, и центральным моментом всего исследования является своевременное сообщение в статистическую группу обо всех событиях, происходящих с больными.

Важнейшими событиями являются:

- смерть больного
- рецидив заболевания
- состояние ремиссии
- потеря контакта с больным в течение последних 6 месяцев
- возникновение вторичной опухоли

При этом регистрация события предполагает сообщение его точной даты. Это также означает, что сообщение о том, что с больным всё в порядке, и он в ремиссии предполагает сообщение точной даты последнего осмотра пациента в клинике или, по крайней мере, точной даты последнего разговора с ним или с его родителями по телефону. Очень важным является регулярное обновление реального адреса, по которому проживает больной, и номера его домашнего телефона. Без чёткого и постоянного соблюдения двух условий, а именно своевременной регистрации событий и регистрации точных дат событий, проведение исследования становится невозможным, и результаты его будут просто нечитаемы.

Кроме того, существуют ситуации, о возникновении которых необходимо немедленно сообщать в статистическую группу и руководителю исследования:

- Неотложные ситуации в начале терапии (компрессия органов средостения, синдром лизиса опухоли, сепсис и/или септический шок, кровоизлияние в мозг, нарастание опухолевой массы, несмотря на проведение индукционной химиотерапии)
- Любые неврологические нарушения (судороги, нарушение сознания, полинейропатия, мозжечковые нарушения, парезы и параличи)
- Легочно-сердечная недостаточность
- Почечная недостаточность
- Тяжелые инфекции, потребовавшие интенсивной антибактериальной терапии, и/или проведения реанимационных мероприятий, или вызвавшие перерыв в химиотерапии более 10 дней.
- Грибковые инфекции
- Вирусный гепатит и желтуха (гипербилирубинемия более 40 мкмоль/л)
- Панкреатит
- Аллергические реакции на введение L-аспарагиназы и других препаратов

- Переломы и/или асептические некрозы суставов
- Нарушение сроков выполнения программы химиотерапии и изменение доз препаратов.

### **32. БЕСЕДА С ПАЦИЕНТОМ И/ИЛИ С ЕГО РОДИТЕЛЯМИ.**

Установление отношений доверия между больным острым лимфобластным лейкозом, его родителями с одной стороны, и врачами и медсёстрами отделения с другой, является одним из ключевых моментов успешного проведения всей программы. Понятно, что без активного участия родителей больного проведение периода консолидации и уж тем более поддерживающей терапии ОЛЛ становится просто невозможным. В условиях российских клиник основная роль в уходе за ребёнком также отводится маме.

Для того, чтобы такие доверительные отношения между родителями, больным и персоналом отделения сложились, необходимо выполнение нескольких условий:

- Прежде всего, зав. отделением и лечащий врач должны быть настроены на длительный, спокойный разговор с родителями и поэтому должны выделить для такого разговора достаточно много времени (минимум час)
- Во время разговора зав. отделением и лечащий врач должны постараться убедить маму (папу, дедушек и бабушек) и попытаться доказать им, что в этой тяжёлой ситуации они являются как лучшими врачами для их ребёнка, так и близкими друзьями их семьи, принимающими все их проблемы близко к сердцу. Для этого необходимо:
  - ✓ Начинать разговор с сообщения точного диагноза, правильно и понятно его формулируя. Затем можно потратить время на доступное описание системы крови, разных типов клеток и т.д., объяснение механизмов образования клеток крови и наконец, механизмов возникновения лейкемии. Далее необходимо объяснить возникновение различных клинических симптомов у ребёнка (бледности, повышенной температуры, увеличенных л/у, изменений в ан. крови и т.д.). Это часть разговора очень важна, так как не только позволяет родителям осознанно выполнять все врачебные назначения, но, что самое главное, даёт им чёткую уверенность в том, что врачи их ребёнка являются действительно профессионалами высокого класса, глубокого разбирающимися в проблеме и им действительно можно доверять.
  - ✓ Далее нужно чётко сказать родителям, что излечение их ребёнка возможно, причём единственным способом для данного заболевания является химиотерапия, рассказать о её принципах и потом подробно описать программу, которую будет получать больной. Безусловно, необходимо предупредить родителей о возможных осложнениях и здесь уже подробно рассказать о способах профилактики и об основных моментах сопроводительной терапии. Надо объяснить три важные причины, которые должны заставлять маму тщательно ухаживать за своим ребёнком и соблюдать сан-эпид режим в отделении: уменьшение стоимости (стоит дорого именно сопроводительное лечение, а не химиотерапия), уменьшение риска опасных для жизни осложнений (например, сепсиса), но самое главное состоит в том, что качественный уход позволяет избежать перерывов в лечении, и

поэтому значительно уменьшает вероятность рецидива и улучшает прогноз заболевания. Знание деталей лечения и понимание смысла конкретных лечебных и профилактических мероприятий также существенно повышает доверие родителей и уменьшает количество отказов от лечения.

- ✓ Далее для планирования сопроводительной и, прежде всего, антибактериальной терапии необходимо подробно расспросить родителей, по крайней мере, о последнем месяце (госпитализации, манипуляции, подъёмы температуры) и вообще собрать *anamnesis morbi*.
- Конечно, уровень сложности беседы, её длительность могут варьировать в зависимости от уровня подготовленности родителей, но в любом случае следует избегать совсем примитивных и невнятных пояснений.
- Грубой ошибкой является разговор с родителями в минорных тонах и тем более скороспелые и необоснованные заявления о том, что ребёнок имеет мало шансов, болезнь неизлечима и т.д. Это резко снижает качество ухода, эффективность лечения и доверие родителей к персоналу. Необходимо объяснить, что важно не количество шансов, а то, что они безусловно есть, их достаточно много и поэтому просто необходимо их использовать.
- Безусловно, после разговора необходимо оформить письменное согласие на проведение химиотерапии и различных манипуляций (Приложение 1)
- В соответствии с международными стандартами положено брать согласие на проведение рандомизации. Но в условиях России необходимость в этом определяется самой конкретной клиникой. Кроме того рандомизации в данном случае являются частью терапевтического плана и необходимы для оптимизации терапии, и не являются испытаниями новых препаратов. Поэтому согласие на лечение является согласием на один из вариантов терапевтического плана. Необходимо объяснить родителям, что данное исследование построено на основе лучшего мирового опыта. Очень важно сказать, что все рукава рандомизации сделаны так, что покажут результаты, как минимум такие же, как и в предыдущем исследовании, а возможно и несколько лучше. Важно подчеркнуть, что в настоящий момент пока неизвестно, какая из ветвей терапии окажется оптимальной, но в любом случае прогноз не может быть хуже общепринятых мировых стандартов. Можно ещё раз повторить, что в условиях России для данного ребёнка более важным фактором является тщательный уход со стороны родителей.

## Приложение 1. Вариант информированного согласия на лечение по протоколу ALL-MB 2015.

Я, \_\_\_\_\_ проинформирован(а) о существе заболевания, \_\_\_\_\_ у моего ребенка, \_\_\_\_\_, \_\_\_\_\_ года рождения, и, подписывая данный документ, даю согласие на проведение химиотерапии по протоколу \_\_\_\_\_ и всего комплекса необходимых лечебных мероприятий, включая костномозговые и люмбальные пункции, в том числе – с введениями требуемых химиопрепаратов, и прошу врачей больницы и отделения о проведении этого лечения. Я согласен на проведение анестезиологического пособия болезненных медицинских манипуляций в тех случаях, когда это будет определено лечащим врачом и заведующим отделением и прошу врачей больницы и отделения о проведении такого анестезиологического пособия.

Я понимаю, что во время проведения химиотерапевтического лечения, равно как и в промежутках между таковым, могут возникнуть непредвиденные обстоятельства и осложнения. В таком случае схемы лечения могут быть изменены врачами по их усмотрению. Я понимаю, что проведение химиотерапии сопряжено с риском повреждения органов и систем организма, с развитием инфекций и даже неблагоприятного исхода.

Я понимаю, что для адекватного проведения всего комплекса лечебных мероприятий, ребенок нуждается в длительном стоянии центрального или периферического венозного катетера и показания к такой постановке определяются врачами.

Я знаю, что не всегда химиотерапия приводит к полному излечению и возможно развитие рефрактерного заболевания, которое окажется нечувствительным к химиотерапии. Я знаю, что в ряде случаев могут потребоваться повторные курсы лечения и даю согласие на их проведение.

Я знаю, что обязан(а) поставить врача в известность обо всех проблемах со здоровьем, аллергических проявлениях или индивидуальной непереносимости лекарственных препаратов, которые, зачастую, являются непредсказуемыми, а также о злоупотреблении алкоголем или наркотическими препаратами моим ребенком.

Я знаю, что во время лечения ребенку должны будут проводиться заместительные переливания препаратов крови – эритромаcсы и тромбоцитарной взвеси, и даю на это согласие. Я и мои родственники проинформированы о возможном возникновении трудностей с обеспечением такими препаратами крови и готовы, по мере надобности сдавать кровь для переливания моему ребенку.

Я проинформирован(на), что в ходе лечения может потребоваться проведение некоторых исследований, не возможных в больнице, но проводящихся в других учреждениях моего города или других городов Российской Федерации за наличный расчет и согласен(на) оплачивать такие исследования после совместного обсуждения с лечащим врачом и заведующим отделением. Я также знаю, что может потребоваться проведение некоторых анализов у меня и других родственников ребенка, которые подразумевают забор крови, и даю на них своё согласие.

Я обязуюсь соблюдать правила внутреннего распорядка отделения, определенные администрацией отделения и больницы, в том числе, касаемые санитарно-эпидемиологического режима и режима и состава кормления моего ребенка, а также правил хранения пищевых продуктов в буфете отделения.

Моя подпись под данным «согласием» означает, что я текст данного согласия прочитал(а), в нем мне все понятно, на все вопросы я получил(а) удовлетворившие меня ответы, с предложенным планом лечения согласен(на).

Дата \_\_\_\_\_

Подпись \_\_\_\_\_

Подпись лечащего врача \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ /,

Подпись заведующего отделением \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ /.

## **Приложение 2. Критерии оценки и статистика**

### **Полная ремиссия (CR)**

Ремиссия не позднее 36 дня терапии:

- менее/равно 5% бластных клеток в регенерирующем костном мозге;
- периферическая кровь с признаками регенерации, бластов нет;
- отсутствие экстрамедуллярного поражения.

### **Ранние респонденты**

Пациенты с 5% бластов и менее в костном мозге на 15 день терапии.

### **Не ответившие на терапию (non responder)**

Пациенты, не достигшие полной ремиссии после 3 блоков терапии по высокому риску.

### **Рецидив**

Наличие в костном мозге более 25% бластных клеток или не оставляющее сомнения повторное обнаружение лейкозных клеток где-либо.

### **Смерть в индукции**

Смерть, наступившая в индукции при отсутствии ремиссии.

### **Смерть в ремиссии от терапии**

Смерть, наступившая после достигнутой ремиссии при продолжении терапии.

### **Смерть от основного заболевания**

Смерть пациента при отсутствии полной ремиссии после 60 дня терапии.

### **LFU – потеря наблюдения (Ifu - lost to follow up)**

Невозможность дальнейшего наблюдения за пациентами до истечения срока исследований, но после окончания интенсивной фазы Протокола. Данные пациенты из исследования не исключаются.

### **Разрыв терапии**

Отказ от продолжения полихимиотерапии по желанию родителей. Данные пациенты выключаются из исследования.

### **Время жизни**

Время переживания начинается со дня установления диагноза и заканчивается выборочным днем оценки или со смертью пациента.

### **Бессобытийная выживаемость (EFS - event free survival)**

Бессобытийная выживаемость начинается с достижения полной ремиссии и заканчивается выборочным днем оценки или при возникновении проблемы. В качестве проблемы может быть рецидив, смерть в ремиссии.

### **График обновления событий**

Если клиника (отделение) указана в списке в приложении к данному протоколу, это означает, что данная клиника участвует в исследовании и дала согласие не просто на проспективную регистрацию своих больных в данном исследовании, но и на

своевременную и регулярную передачу всех данных, отражающих проведение лечения, проявления токсичности и, самое главное, своевременную и подробную регистрацию событий, произошедших с пациентами. Это означает, например, что при возникновении токсических или инфекционных проблем, прерывании лечения или в дальнейшем потере наблюдения за состоянием пациента (LFU) врачи из конкретной клиники должны срочно сообщить об этом в Мультицентровую группу. Заключительный отзыв предусмотрен в конце лечения.

Независимо от спонтанных сообщений из центров, мультицентровая группа каждые 6 месяцев активно просит клиники ещё раз присылать события и даты их возникновения.

### **Беседа с пациентом и его родителями**

Перед началом лечения следует объяснить пациентам и лицам, осуществляющим опеку над ними, характер и побочные действия терапии. При этом следует исходить из обоснований нового Протокола с учетом условий в русских клиниках, а также из возможности применения других Терапевтических протоколов в России.

Рекомендуется получить от лиц, осуществляющих опеку, или от самих пациентов письменное согласие на лечение в соответствии с данным Протоколом, в тексте которого должна содержаться запись беседы и подписи сторон.

## Приложение 3. Центры – участники исследования.

- **АРХАНГЕЛЬСК**  
ГБУЗ «Архангельская детская клиническая больница им. П.Г. Выжлецова»  
*Адрес:* 163002 Архангельск, пр. Обводный канал, 7  
*Главный врач:* Низовцев Олег Юрьевич  
*Тел./факс:* (8182) 68-38-90  
*Зав. отделением онкологии и химиотерапии опухолей:* Митрофанов Вячеслав Аркадьевич  
*Тел.:* (8182) 66-18-85 (орд.)  
*E-mail:* [chemo\\_arch@mail.ru](mailto:chemo_arch@mail.ru); [Arhdkb-onco@yandex.ru](mailto:Arhdkb-onco@yandex.ru)
- **АСТРАХАНЬ**  
ГБУЗ «Областная детская клиническая больница им. Н.Н. Силищевой»  
*Адрес:* 414011, Астрахань, ул. Медиков, 6  
*Главный врач:* Симонян Арташес Мушегович  
*Тел./факс:* (8512) 61-87-50  
*Зав. гематологическим отделением:* Арешева Майя Наримановна  
*Тел.:* (8512) 61-02-62 (орд), 61-02-83 (пост)  
*E-mail:* [armaya@mail.ru](mailto:armaya@mail.ru)
- **БАЛАШИХА**  
ГБУЗ «Московский областной онкологический диспансер»  
*Адрес:* 143900, Московская обл., г. Балашиха, ул. Карбышева, д.6  
*Главный врач:* Серяков Александр Павлович  
*Тел.:* 8 (495) 521-46-26  
*Зав. онкологическим отделением №7 (детским):* Инюшкина Евгения Васильевна  
*Тел.:* (495) 521-58-65 (орд.)  
*E-mail:* [Evin72@mail.ru](mailto:Evin72@mail.ru); [mood00@mail.ru](mailto:mood00@mail.ru)
- **БИШКЕК**  
Национальный центр онкологии Минздрава Кыргызской Республики  
*Адрес:* 720064, Кыргызстан, г. Бишкек, ул. Ахунбаева, 92  
*Главный врач:* Абдылдаев Дамир Керимович  
*Тел.:* +996-312-577410  
*Зав. отделением детской гематологии и онкологии:* Джунушалиева Гульнара Сагынбековна  
*Тел.:* +996-312-576911  
*E-mail:* [g.djunushalieva@gmail.com](mailto:g.djunushalieva@gmail.com)
- **БЛАГОВЕЩЕНСК**  
ГАУЗ АО «Амурская областная детская клиническая больница»  
*Адрес:* 675005, г. Благовещенск, ул. Октябрьская 108  
*Главный врач:* Белоус Руслан Алексеевич  
*Тел./факс:* (4162) 31-91-70  
*Зав. гематологическим отделением:* Батурская Ирина Петровна  
*Тел.:* (4162) 31-91-54  
*E-mail:* [GHT@aodkb.ru](mailto:GHT@aodkb.ru)
- **БРЯНСК**  
ГБУЗ «Брянская областная детская больница»  
*Адрес:* 241033, г. Брянск, пр. Станке Димитрова, 100  
*Главный врач:* Алекса Виктор Иванович  
*Тел./факс:* (4832) 41-66-11  
*Зав. онкологии, гематологии и химиотерапии:* Раков Михаил Александрович  
*Тел.:* (4832) 78-16-65  
*E-mail:* [rrakov@rambler.ru](mailto:rrakov@rambler.ru)
- **ВЛАДИВОСТОК**  
ГБУЗ «Краевая детская клиническая больница №1»  
Краевой детский онкогематологический центр  
*Адрес:* 690002, Владивосток, пр-т Острякова 27  
*Главный врач:* Горелик Надежда Викторовна  
*Тел./факс:* (4232) 45-55-02  
*Руководитель краевого детского онкогематологического центра:* к.м.н. Минкина Людмила Михайловна;  
*тел.:* (4232) 45-15-88  
*Зав. онкологическим отделением:* Лукина Татьяна Владимировна  
*Тел.:* (4232) 45-56-02(отд.), *факс:* (4232) 45-15-88,  
*E-mail:* [detonk1@mail.ru](mailto:detonk1@mail.ru)  
*Зав. гематологическим отделением:* Малетина Наталья Владимировна  
*Тел.:* (4232) 45-53-07
- **ВОЛОГДА**  
БУЗ ВО «Вологодская областная детская клиническая больница»  
*Адрес:* 160022, Вологда, Пошехонское шоссе, 31  
*Главный врач:* Садовщикова Анна Николаевна  
*Тел./факс:* (8172) 71-55-81  
*Зав. отделением детской онкологии, гематологии и химиотерапии:* Дунаева Надежда Евгеньевна  
*Тел.:* (8172) 71-76-50  
*E-mail:* [vodb2003@mail.ru](mailto:vodb2003@mail.ru)

- **ВОРОНЕЖ**  
**БУЗ ВО «Воронежская областная детская клиническая больница №1»**  
**Адрес:** 394087, Воронеж, ул. Ломоносова, 114  
**Главный врач:** Жидков Михаил Леонидович  
**Тел./факс:** (4732) 53-92-43  
**Зав. онкогематологическим отделением химиотерапии:** Юдина Наталья Борисовна  
**Тел.:** (4732) 53-92-83  
**E-mail:** [n.yudina@list.ru](mailto:n.yudina@list.ru)
- **ГОМЕЛЬ**  
**ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека»**  
**Адрес:** 246040, Республика Беларусь, г. Гомель, ул. Ильича 290  
**Директор Центра:** Рожко Александр Валентинович  
**Тел.:** (10-375-232) 38-95-00  
**Зав. отделением детской гематологии:** Ромашевская Ирина Парфирьевна  
**Тел.:** (10-375-232) 38-97-73 (орд.)  
**E-mail:** [blood@server.by](mailto:blood@server.by); [gemd@mail.ru](mailto:gemd@mail.ru)
- **ЕКАТЕРИНБУРГ**  
**ГБУЗ СО «Областная детская клиническая больница №1»**  
**Адрес:** 620149 Екатеринбург, ул. Серафимы Дерябиной, 32  
**Главный врач:** к.м.н. Беломестнов Сергей Разумович  
**Факс:** (3432) 40-57-80  
**Руководитель Центра детской онкологии и гематологии:** Фечина Лариса Геннадьевна  
**Тел.:** (3432) 16-68-77  
**Зав. отделением детской онкологии №2 – Хлебникова Ольга Павловна**  
**Тел.:** (3432) 16-68-97 (каб.), 16-68-94 (орд.)  
**Зав. отделением детской онкологии и гематологии – Стренева Ольга Владимировна**  
**Тел.:** (3432) 16-68-99  
**E-mail:** [childrens\\_oncology@mail.ru](mailto:childrens_oncology@mail.ru); [cohc@bk.ru](mailto:cohc@bk.ru); [dr\\_op@mail.ru](mailto:dr_op@mail.ru); [dr\\_streneva@mail.ru](mailto:dr_streneva@mail.ru)
- **ЕРЕВАН**  
**Гематологический центр им. проф. Р.О. Еоляна**  
**Адрес:** 0014, Армения, г. Ереван, ул. Гр. Нерсисяна, 7  
**Главный врач:** д.м.н., проф. Дагбашян Смбаг Саркисович  
**Тел.:** (+374) 10-28-38-10  
**Зав. детским гематологическим отделением – Вагаршакян Лала Акоповна**  
**Тел.:** (+374) 10-28-44-56  
**E-mail:** [Lumaraks@rambler.ru](mailto:Lumaraks@rambler.ru); [zakharananait@gmail.com](mailto:zakharananait@gmail.com)
- **ИВАНОВО**  
**ОБУЗ «Ивановская областная клиническая больница»**  
**Адрес:** 153040, г. Иваново, ул. Любимова, 1  
**Главный врач:** к.м.н., Волков Игорь Евгеньевич  
**Тел.:** (4932) 56-22-48  
**Зав. детским гематологическим отделением:** Фокин Венедикт Николаевич  
**Тел.:** (4932) 56-33-96 (орд.)  
**E-mail:** [ivpedhemo@list.ru](mailto:ivpedhemo@list.ru); [okbivanovo@yandex.ru](mailto:okbivanovo@yandex.ru)
- **ИРКУТСК**  
**ГБУЗ «Иркутская государственная областная детская клиническая больница»**  
**Адрес:** 664022, г. Иркутск, бульвар Гагарина, 4  
**Главный врач:** заслуженный врач РФ, проф. Гвак Геннадий Владимирович  
**Тел.:** (3952) 24-37-89  
**Зав. онкологическим отделением:** Умнова Светлана Юрьевна  
**Тел.:** (3952) 24-15-82  
**E-mail:** [lrk.oncogem@mail.ru](mailto:lrk.oncogem@mail.ru)
- **КИРОВ**  
**ФГБУН «Кировский НИИ гематологии и переливания крови ФМБА»**  
**Адрес:** 610027, г. Киров, ул. Красноармейская, 72 (институт); ул. Дерендяева, 84 (клиника)  
**Директор НИИ – к.м.н. Парамонов Игорь Владимирович**  
**Факс:** (8332) 54-97-31  
**Зам. директора по лечебной работе:** Минаева Наталья Викторовна  
**Тел.:** (8332) 67-52-76  
**Руководитель гематологической клиники:** Загоскина Тамара Павловна  
**Тел.:** (8332) 47-14-32  
**Зав. детским отделением гематологии и химиотерапии:** к.м.н. Целоусова Елена Михайловна  
**Тел.:** (8332) 67-52-80 (орд.)  
**E-mail:** [marinanii@yandex.ru](mailto:marinanii@yandex.ru)
- **КРАСНОДАР**  
**ГБУЗ «Детская краевая клиническая больница» МЗ КК**  
**Адрес:** 350007 г. Краснодар, площадь Победы 1  
**Главный врач:** д.м.н., Клещенко Елена Ивановна  
**Тел.:** (8612) 68-02-37  
**Факс:** (8612) 68-28-26  
**Зав. отделением онкологии и гематологии с химиотерапией:** к.м.н., Лебедев Владимир Вениаминович  
**Тел.:** (8612) 68-53-75 (орд.)  
**E-mail:** [kubangem@rambler.ru](mailto:kubangem@rambler.ru)

- **КРАСНОЯРСК**  
**КГБУЗ «Красноярская краевая детская клиническая больница»**  
**Адрес:** 660074 г. Красноярск, ул. Академика Киренского, д.2а  
**Главный врач:** Павлов Андрей Владимирович  
**Тел.:** (3912) 22-02-60  
**Зав. отделением онкогематологии:** к.м.н., Борисова Марина Васильевна  
**Тел.:**(3912) 43-45-13  
**E-mail:** [Ogo2012@mail.ru](mailto:Ogo2012@mail.ru)
- **КУРСК**  
**ОБУЗ «Областная детская клиническая больница»**  
**Адрес:** 305035, г. Курск, ул. Кольцова, 11а  
**Главный врач:** к.м.н. Зоря Игорь Васильевич  
**Факс:** (4712) 54-64-78  
**Зав. V педиатрическим отделением (нефрологии и гематологии):** Сычева Галина Михайловна  
**Тел.:** (4712) 54-64-70 (орд.)  
**E-mail:** [odkb@kursknet.ru](mailto:odkb@kursknet.ru); [Kurskodkb@mail.ru](mailto:Kurskodkb@mail.ru)
- **ЛИПЕЦК**  
**ОБУЗ «Областная детская клиническая больница»**  
**Адрес:** 398055, г. Липецк, ул. Московская, д.6а  
**Главный врач:** Колягин Олег Юрьевич  
**Тел.:** (4742) 31-67-16  
**Зав. гематологическим отделением:** Погорелов Дмитрий Николаевич  
**Тел.:** (4742) 31-40-71 (орд.)  
**E-mail:** [koriv@bk.ru](mailto:koriv@bk.ru)
- **МАХАЧКАЛА**  
**ГБУ РД «Детская республиканская клиническая больница им. Н.М. Кураева»**  
**Адрес:** 367027, г. Махачкала, пр.А. Акушинского пр., 7-я Линия, 2а  
**Главный врач:** заслуженный врач РД, д.м.н., Махачев Башир Магомедович  
**Тел.:** (8722) 51-86-02  
**Зав. онкогематологическим отделением:** заслуженный врач РД, к.м.н. Юнусова Индира Магомедовна  
**Тел.:** (8722) 51-86-13  
**E-mail:** [Indira-61@yandex.ru](mailto:Indira-61@yandex.ru)
- **МИНСК**  
**ГУ «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии»**  
**Адрес:** 223053, Республика Беларусь, Минский р-н, Боровлянский с/с, д. Боровляны, ул. Фрунзенская, д. 43  
**Руководитель центра:** Алейникова Ольга Витальевна  
**Тел.:** (10-375-17) 265-42-22  
**Зав. приемным отделением с инфекционным боксом:** Лапотентова Елена Сергеевна  
**Тел/факс:** (103-75-17) 265-48-81  
**Зав. онкологическим (гематологическим) отделением №5:** Петина Ольга Владимировна  
**Тел/факс:** (103-75-17) 265-49-88  
**E-mail:** [allstudy@mail.ru](mailto:allstudy@mail.ru)
- **МОСКВА**  
**ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница» ДЗ г. Москвы**  
**Адрес:** 119049 Москва, 4-й Добрынинский пер., 1  
**Главный врач:** Колтунов Игорь Ефимович  
**Тел.:** (499) 236-24-02, **факс** (499) 236-22-13  
**Зав. отделением онкологии и гематологии:** Кондратчик Константин Леонидович  
**Тел:** (499) 237-44-14, 237-08-09 (орд.), 230-03-57(амбуланс); **факс** (499) 237-08-09  
**E-mail:** [Morozov-14@yandex.ru](mailto:Morozov-14@yandex.ru)

---

- ГБУЗ «Городская клиническая больница №40» ДЗ г. Москвы**  
**Адрес:** 129301, г. Москва, ул. Касаткина, д. 7  
**Главный врач:** Фатуев Олег Эдуардович  
**Тел.:** (495) 686-80-55, **факс** (495) 686-31-28  
**Зав. гематологическим отделением:** Архипова Наталья Васильевна  
**E-mail:** [gematolog40@mail.ru](mailto:gematolog40@mail.ru)

---

- ФГБУ «Российская детская клиническая больница»**  
**Адрес:** 117997, Москва, Ленинский пр-т, 117  
**Главный врач:** заслуженный врач РФ, д.м.н., проф. Ваганов Николай Николаевич  
**Тел./факс:** (495) 434-11-77  
**Зав. отделением гематологии 2:** Пономарева Наталья Игоревна  
**Тел.:** (495) 936-91-63, (495) 936-94-64 (орд.)  
**E-mail:** [oncohem.RDKB@mail.ru](mailto:oncohem.RDKB@mail.ru); [ignata@aandron.ru](mailto:ignata@aandron.ru)

---

- ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева»**  
**Адрес:** 117998, Москва, ул. Саморы Машела, д.1  
**Директор центра:** академик РАН, проф., д.м.н. Румянцев Александр Григорьевич  
**Тел.:** (495) 937-50-24, **E-mail:** [info@fnkc.ru](mailto:info@fnkc.ru)  
**Зав. боксированным отделением гематологии/онкологии:** к.м.н. Хачатрян Лили Альбертовна  
**Тел.:** (495) 287-65-70 (7131), **E-mail:**  
**Зав. дневным стационаром:** Пшонкин Алексей Вадимович  
**Тел.:** (495) 287-65-70 (1307), **E-mail:**  
**Зав. отделением онкогематологии:** д.м.н. Мякова Наталья Валерьевна  
**Тел.:** (495) 287-65-70 (7330), **E-mail:**

- **МОГИЛЕВ**  
**УЗ «Могилёвская областная детская больница»**  
**Адрес:** 212016, Республика Беларусь, г. Могилев, ул. Бельницкого-Бирули, 9  
**Главный врач:** Каско Игорь Борисович  
**Тел.:** (10-375-222) 28-06-69  
**Зав. отделением онкогематологии:** Ясковец Валентина Андреевна  
**Тел.:** (10-375-222) 28-06-27  
**E-mail:** [dryva@mailgate.ru](mailto:dryva@mailgate.ru)
- **НАЛЬЧИК**  
**ГБУЗ «Республиканская детская клиническая больница» МЗ КБР**  
**Адрес:** 360000, г. Нальчик, ул. Шогенова, 4  
**Главный врач:** Гусалова Людмила Хажсетовна  
**Тел.:** (8662) 73-04-12  
**Зав. онкологическим отделением:** к.м.н. Кумыкова Жанна Хажисмеловна  
**Тел./факс:** (8662) 73-01-67  
**E-mail:** [jannakm@yandex.ru](mailto:jannakm@yandex.ru)
- **НИЖНЕВАРТОВСК**  
**БУ ХМАО «Нижевартовская окружная клиническая детская больница»**  
**Адрес:** 628609 г. Нижневартовск, ул. Северная, 30  
**Главный врач:** Юлдашев Олег Русланович  
**Тел.:** (3466)-49-26-26  
**Зав. отделением детским онкологическим отделением:** Шарапова Гузель Рафаиловна  
**Тел.:** (3466) 49-26-72  
**E-mail:** [uodb@odbhmas.ru](mailto:uodb@odbhmas.ru); [Sharapova.okdb@mail.ru](mailto:Sharapova.okdb@mail.ru); [det.onco86@mail.ru](mailto:det.onco86@mail.ru)
- **НИЖНИЙ НОВГОРОД**  
**ГБУЗ НО «Нижегородская областная детская клиническая больница»**  
**Адрес:** 603136 Н. Новгород, ул. Ванеева, 211  
**Главный врач:** Кадников Олег Юрьевич  
**Тел/факс:** (8314) 17-56-84  
**Зав. гематологическим отделением:** к.м.н. Шамардина Анастасия Вячеславовна  
**Тел.:** (8314) 68-14-57; (8314) 67-14-21 (орд.)  
**E-mail:** [shav.gem@yandex.ru](mailto:shav.gem@yandex.ru)
- **НОВОКУЗНЕЦК**  
**Городская детская клиническая больница №4 г. Новокузнецка**  
**Адрес:** 654063, Новокузнецк, ул. Дмитрова, 33  
**Главный врач:** Щепетков Сергей Павлович  
**Факс:** (3843) 73-46-46  
**Зав. отделением онкогематологии:** Дудкин Сергей Александрович  
**Тел./ факс:** (3843) 73-47-49 (тел/факс в отд.), (3843) 43-21-10 (орд.)  
**E-mail:** [novhemdep@rdtc.ru](mailto:novhemdep@rdtc.ru); [s-dudkin@yandex.ru](mailto:s-dudkin@yandex.ru)
- **НОВОСИБИРСК**  
**ГБУЗ НСО «Новосибирская центральная районная больница»**  
**Адрес:** 630052 Новосибирская область, р п. Краснообск, здание Л-1, а/я 436  
**Главный врач:** Бухтияров Алексей Николаевич  
**Тел.:** (3833) 48-02-53, **факс:** (3833) 48-49-88  
**Зав. детским онкогематологическим отделением:** Пономарева Ирина Владимировна  
**Тел.:** (3833) 48-46-17  
**E-mail:** [vib@aport.ru](mailto:vib@aport.ru); [cbnr@ngs.ru](mailto:cbnr@ngs.ru) (секретариат больницы)
- **ОРЕЛ**  
**БУЗ ОО «Детская областная клиническая больница им. З.И. Круглой»**  
**Адрес:** 302028, г. Орел, ул. Октябрьская, 4  
**Главный врач:** к.м.н. Медведев Алексей Игоревич  
**Тел.:** (4862) 76-36-56, **факс:** (4862) 76-36-56  
**Зав. отделением онкологии, гематологии и аллерго-иммунологии:** Фисюн Иван Владимирович  
**Тел.:** (4862) 76-41-69  
**E-mail:** [fisyn@mail.ru](mailto:fisyn@mail.ru); [dokb@dokb-orel.ru](mailto:dokb@dokb-orel.ru) (секретариат больницы)
- **ОРЕНБУРГ**  
**ГБУЗ «Оренбургский областной клинический онкологический диспансер»**  
**Адрес:** 460021, г. Оренбург, проспект Гагарина, 11  
**Главный врач:** Климушкин Алексей Викторович  
**Тел.:** (3532) 33-20-22  
**Зав. детским онкологическим отделением:** к.м.н. Шапочник Александр Петрович  
**Тел.:** (3532) 99-83-75 (зав.); (3532) 99-83-76 (орд.)  
**E-mail:** [shapochnik@mail.ru](mailto:shapochnik@mail.ru)
- **ПЕРМЬ**  
**ГБУЗ ПК «Пермская краевая детская клиническая больница»**  
**Адрес:** 614066, г. Пермь, ул. Баумана 22  
**Главный врач:** заслуженный врач РФ, к.м.н. Батурин Валерий Иванович  
**Факс:** (3422) 21-65-30  
**Зав. детским онкогематологическим центром:** Никонова Ольга Евгеньевна  
**Тел./факс:** (3422) 21-52-69; (3422) 21-56-36 (орд.)  
**E-mail:** [detonko@mail.ru](mailto:detonko@mail.ru); [podkb@mail.ru](mailto:podkb@mail.ru)

- РЯЗАНЬ**  
**ГБУ РО «Областная детская клиническая больница им. Н.В.Дмитриевой»**  
**Адрес:** 390039, г. Рязань, ул. Интернациональная, дом 1з  
**Главный врач:** Панфилова Татьяна Николаевна  
**Тел.:** (4912) 33-74-02  
**Зав. отделением химиотерапии онкологических и гематологических больных:** к.м.н. Безнощенко Александр Григорьевич  
**Тел./факс:** 8 (4912) 36-15-15; **факс:** 8 (4912) 33-74-02  
**E-mail:** [beznoshenko@mail.ru](mailto:beznoshenko@mail.ru)
- РОСТОВ – НА – ДОНУ**  
**ГУЗ РО «Областная детская больница»**  
**Адрес:** 340015, г. Ростов-на-Дону, ул. 339 Стрелковой Дивизии, 14  
**Главный врач:** к.м.н. Пискунова Светлана Геннадьевна  
**Тел.:** (8632) 22-65-46; **факс:** (863) 297-06-74 (с пометкой «для гемат. отд.»)  
**E-mail:** [odbrnd@donpac.ru](mailto:odbrnd@donpac.ru)  
**Руководитель Центра детской онкологии/гематологии:** Асланян Карапет Суренович  
**Тел.:** (8632) 97-06-84; **факс:** (8632) 24-24-86 (отд.),  
**E-mail:** [dogcrost@aanet.ru](mailto:dogcrost@aanet.ru)

---

**ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» МЗ РФ**  
**Адрес:** 344037, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63  
**Директор института:** Заслуженный врач РФ, д.м.н., проф. Кит Олег Иванович  
**Главный врач:** Заслуженный врач РФ, д.м.н., проф. Маслов Андрей Александрович  
**Тел.:** (863) 200-31-82; (863) 300-30-05  
**Зав. отделением онкогематологии:** Заслуженный врач РФ, д.м.н., проф. Лысенко Ирина Борисовна  
**Тел.:** (863) 250-29-26 (зав.); (863) 250-68-15 (орд.)  
**E-mail:** [vik-dmitrieva@yandex.ru](mailto:vik-dmitrieva@yandex.ru)
- САМАРА**  
**ГБУЗ СО «Самарская городская детская клиническая больница №1 им. Н.Н. Ивановой»**  
**Адрес:** 443079, г. Самара, пр. Карла Маркса, д.165 А  
**Главный врач:** Галяхова Ольга Олеговна  
**Тел.:** (8462) 60-36-95  
**Зав. онкогематологическим отделением:** Шамин Андрей Вячеславович  
**Тел.:** (8462) 60-36-92, 260-36-93  
**E-mail:** [gdb1@ssu.samara.ru](mailto:gdb1@ssu.samara.ru); [gmiac1.5017@samara.ru](mailto:gmiac1.5017@samara.ru)
- САНКТ-ПЕТЕРБУРГ**  
**СПб ГУЗ «Детская городская больница №1»**  
**Адрес:** 198205, г. Санкт-Петербург, ул. Авангардная, д.14  
**Главный врач:** Заслуженный врач РФ, д.м.н. Каган Анатолий Владимирович  
**Тел.:** (812) 735-16-91; (812) 735-36-76; **факс:** (812) 735-99-98  
**Зав. отделением химиотерапии лейкозов:** Бойченко Эльмира Госмановна  
**Тел.:** (812) 735-49-81; **факс:** (812) 735-99-98  
**E-mail:** [boychenko-elmira@yandex.ru](mailto:boychenko-elmira@yandex.ru)

---

**СПб ГБУЗ «Городская клиническая больница №31»**  
**Адрес:** г. Санкт-Петербург, пр. Динамо, д.3  
**Главный врач:** Заслуженный врач РФ, д.м.н., Рывкин Анатолий Юрьевич  
**Тел.:** (812) 235-49-66; **факс:** (812) 235-21-11  
**Зав. отделением детской онкологии и гематологии:** д.м.н., проф. Белогурова Маргарита Борисовна  
**Тел.:** (812) 235-07-21 (орд.)  
**E-mail:** [deton.hospital31@inbox.ru](mailto:deton.hospital31@inbox.ru)

---

**Институт детской гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой**  
**Санкт-петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П.Павлова**  
**Адрес:** 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д.6/8  
**Директор института:** д.м.н., проф. Афанасьев Борис Владимирович  
**Тел.:** (812) 233-83-07  
**E-mail:** [bmt-meduniversity@spmu.rssi.ru](mailto:bmt-meduniversity@spmu.rssi.ru)
- САРАТОВ**  
**Клиника профпатологии и гематологии Саратовского государственного медицинского университета им. В.Н. Разумовского**  
**Адрес:** 410028, г. Саратов, ул. 53 Стрелковой дивизии, 6/9  
**Главный врач:** Еремин Вячеслав Иванович  
**Тел.:** (8452) 39-24-75; **Факс:** (8452) 20-22-94  
**Зав. онкогематологическим отделением:** Симонов Андрей Юрьевич  
**Тел.:** (8452) 39-25-28  
**E-mail:** [simonovay2@bk.ru](mailto:simonovay2@bk.ru)
- СИМФЕРОПОЛЬ**  
**ГБУЗ РК «Республиканская детская клиническая больница»**  
**Адрес:** 295034, Республика Крым, г. Симферополь, ул. Титова, 71  
**Главный врач:** Олейник Анатолий Васильевич  
**Тел./Факс:** (365) 25-33-44  
**Зав. онкогематологическим отделением:** Усаченко Валентин Павлович  
**Тел.:** (365) 24-16-97  
**E-mail:** [haematolog@yandex.ru](mailto:haematolog@yandex.ru)

- **СТАВРОПОЛЬ**  
**ГБУЗ СК «Краевая детская клиническая больница»**  
**Адрес:** г. Ставрополь, ул. Семашко, д.3  
**Главный врач:** Анисимов Игорь Иванович  
**Тел.:** (8652) 35-61-55; **Факс:** (8652) 35-63-10  
**Зав. отделением гематологии и детской онкологии:** Рогов Александр Валентинович  
**Тел.:** (8652) 35-85-36 (орд.); (8652) 35-74-70  
**E-mail:** [pphemat@stavropol.net](mailto:pphemat@stavropol.net); [ped\\_onco26@mail.ru](mailto:ped_onco26@mail.ru)
- **СУРГУТ**  
**БУ ХМАО-Югры «Сургутская окружная клиническая больница»**  
**Адрес:** 628408, г. Сургут, ул. Электриков, 14  
**Главный врач:** Шестакова Галина Никандровна  
**Факс:** (3462) 52-72-00  
**Зав. КДЦ гематологии:** Зинина Елена Евгеньевна  
**Тел:** (3462) 52-73-20; **факс:** (3462) 52-72-47,  
**E-mail:** [surgutgem@mail.ru](mailto:surgutgem@mail.ru)
- **СЫКТЫВКАР**  
**ГБУ РК «Республиканская детская больница»**  
**Адрес:** 167004, Республика Коми, г. Сыктывкар, ул. Пушкина, 114а  
**Главный врач:** Кустышев Игорь Генрихович  
**Тел.:** (8212) 22-98-59  
**Зав. отделением:** Северинский Игорь Станиславович  
**Тел:** (8212) 22-98-49  
**E-mail:** [rdbkomi@gmail.com](mailto:rdbkomi@gmail.com); [onco85@mail.ru](mailto:onco85@mail.ru)
- **ТАШКЕНТ**  
**Научно-исследовательский институт гематологии и переливании крови**  
**Адрес:** Республика Узбекистан, г. Ташкент, Чиланзарский р-н, ул. Катартал, д.42а  
**Главный врач:** Ногаева Елена Айдеровна  
**Тел.:** (998-712) 787-356  
**Руководитель центра детской гематологии:** проф. Каримов Хамид Якубович  
**Зав. детским гематологическим отделением:** Ибрагимова Сапура Захидовна  
**Тел.:** (998-712) 781-969  
**E-mail:** [Blood3@Uzsci.net](mailto:Blood3@Uzsci.net); [Sapura.71@mail.ru](mailto:Sapura.71@mail.ru)
- **ТОМСК**  
**ОГАУЗ «Томская областная клиническая больница»**  
**Адрес:** 634063, г. Томск, ул. И. Черных, 96  
**Главный врач:** Лукашов Михаил Александрович  
**Тел.:** (3822) 63-00-90; **факс:** (3822) 64-40-39  
**Зав. отделением гематологии:** Фалькович Ольга Михайловна  
**Тел.:** (3822) 63-00-12  
**E-mail:** [gerinna70@mail.ru](mailto:gerinna70@mail.ru)
- **ТУЛА**  
**ГУЗ «Тульская детская областная клиническая больница»**  
**Адрес:** 300010, г. Тула, ул. Бондаренко, 39  
**Главный врач:** Заслуженный врач РФ, Котик Людмила Ивановна  
**Тел.:** (4872) 48-01-90, **факс:** (4872) 48-01-91  
**Зав. гематологическим отделением:** Митрофанова Елена Сергеевна  
**И.о. зав. отд.:** Цветкова Екатерина Вадимовна  
**Тел.:** (4872) 48-00-55  
**E-mail:** [tulagem@yandex.ru](mailto:tulagem@yandex.ru); [Obl.child@tula-zdrav.ru](mailto:Obl.child@tula-zdrav.ru)
- **УЛАН-УДЭ**  
**Детская республиканская клиническая больница**  
**Адрес:** 670042, г. Улан-Удэ, ул. Проспект Строителей, д.2а  
**Главный врач:** Бимбаев Аюр Бато-Шаргесеович  
**Руководитель центра детской онкологии/гематологии:** Цыденешева Екатерина Хамаевна  
**Тел.:** (3012) 55-62-65  
**Зав. гематологическим отделением:** Цыренова Ханда Владимировна  
**Тел.:** (3012) 45-44-84  
**E-mail:**
- **УЛЬЯНОВСК**  
**ГУЗ «Ульяновская областная детская клиническая больница им. Ю.Ф. Горячева»**  
**Адрес:** 432011, г. Ульяновск, ул. Радищева 42  
**Главный врач:** Заслуженный врач РФ, Лебедько Анна Михайловна  
**Тел.:** (8422) 44-09-05  
**Зав. онкогематологическим отделением:** Тимофеева Валентина Николаевна  
**Тел.:** (8422) 44-08-52, **факс:** (8422) 41-61-78  
**E-mail:** [gematolog@mail.ru](mailto:gematolog@mail.ru); [Vntimo68@mail.ru](mailto:Vntimo68@mail.ru)
- **ХАБАРОВСК**  
**КГБУЗ «Детская краевая клиническая больница им. А.К. Пиотровича»**  
**Адрес:** 680003, г. Хабаровск, ул. Прогрессивная, 6  
**И.о. главного врача:** Мирзоев Рашид Алиевич  
**Тел.:** (4212) 91-04-12; **факс:** (4212) 91-04-13  
**Зав. отделением детской онкологии и гематологии:** Ерега Елена Петровна  
**Тел.:** (4212) 91-04-46 (орд.)  
**E-mail:** [atgam@mail.ru](mailto:atgam@mail.ru); [dkkb@email.kht.ru](mailto:dkkb@email.kht.ru) (секретариат больницы)

- **ЧЕБОКСАРЫ**  
**БУ ЧР «Республиканская детская клиническая больница»**  
**Адрес:** 428020, Чувашская республика, г. Чебоксары, ул. Глакова, д.27  
**Главный врач:** к.м.н. Павлов Анатолий Александрович  
**Тел./факс:** (8352) 56-31-56  
**Зав. отделением детской онкологии и гематологии:** Яковлев Сергей Анатольевич  
**Тел.:** (8352) 56-03-27  
**E-mail:** [gematt-01@yandex.ru](mailto:gematt-01@yandex.ru)
  
- **ЧЕЛЯБИНСК**  
**ГБУЗ «Челябинская областная детская клиническая больница»**  
**Областной онкогематологический центр для детей и подростков им. проф. В.И. Герайна**  
**Адрес:** 454076, г. Челябинск, ул. Блюхера, 42а  
**Главный врач:** Киреева Галина Николаевна  
**Тел/факс:** (3512) 32-79-96  
**Зам. глав. врача по онкогематологии:** д.м.н. Спичак Ирина Ильинична  
**Тел.:** (3512) 61-13-71  
**Зав. отделением онкогематологии:** к.м.н. Башарова Елена Валерьевна  
**Тел.:** (3512) 61-13-71  
**E-mail:** [ChelOHC@yandex.ru](mailto:ChelOHC@yandex.ru); [ohc@list.ru](mailto:ohc@list.ru)
  
- **ЯКУТСК**  
**ГБУ РС (Якутия) «Республиканская больница №1 – Национальный Центр Медицины»**  
**Адрес:** 677019, г. Якутск, Сергеляхское шоссе, 4  
**Генеральный директор РБ №1:** к.м.н. Петров Валерий Сергеевич  
**Тел.:** (4112) 39-50-01  
**Зав. гематологическим отделением:** Кондратьева Саргылана Афанасьевна  
**Тел.:** (4112) 39-56-43, **факс:** (4112) 39-56-29  
**E-mail:** [gematologia@mail.ru](mailto:gematologia@mail.ru)
  
- **ЯРОСЛАВЛЬ**  
**ГБУЗ ЯО «Областная детская клиническая больница»**  
**Адрес:** 150042, г. Ярославль, Тутаевское шоссе, д.27  
**Главный врач:** Заслуженный врач РФ, Нечаева Татьяна Николаевна  
**Факс:** (4852) 51-34-77  
**Зав. гематологическим отделением:** Сурьянинова Ольга Васильевна  
**Тел.:** (4852) 50-57-55  
**E-mail:** [detgem@yandex.ru](mailto:detgem@yandex.ru)



## Москва-Берлин 2015

Факс (495) 2876577  
[info@mbstudy.net](mailto:info@mbstudy.net)

<b>Дата регистрации:</b>					
<b>Центр (город)</b>					
<b>ФИО пациента</b>					
Адрес, конт. тел. родителей					
№ ист/болезни					
<b>Дата рождения</b>				<i>Полных лет:</i>	
Дата поступления				<b>Дата диагноза</b>	
Лейкоциты в ОАК	<i>Максимальные цифры</i>			Бласты в ОАК %	
Печень	см (из-под края реберной дуги)				
Селезенка	см		По УЗИ: х х мм		
Иммунофенотип	<b>(бланк лаборатории должен прилагаться!)</b>				
ЦНС	Дата первой люмб.пункции В ликворе: цитоз _____клеток в мкл! Бластные клетки: да нет %		Объем поражения на КТ/МРТ		
Генетика <b>(где выполнен анализ – клиника?)</b>	Цитоген <i>Например, Например, ФНКЦ</i>		FISH <i>t (12;21)</i>		ПЦР <i>TEL/AML</i>
Средостение переднее / верхнее	Поражено: да нет <i>Если поражено – размеры объемного образования (КТ/МРТ) .....х.....х.....мм</i>				
<b>Инициальный инфекционный статус:</b>					
<b>При поступлении:</b>	АД	ЧСС	Температура		Рост, см / Вес, кг
Гигиенический уход	Адекватно ухожен			Нет	
Очаги инфекции <i>Например, синусит, пневмония,</i>					
Предшествующая лихорадка	Нет	Да, максимум _____градусов			
		Дата начала		<b>Дата окончания</b>	
Кортикостероиды	Нет	Да, доза _____ <b>(мг/кг/сут)!</b>			
		Дата начала		Дата окончания	
Пребывание в другом стационаре	Нет	Да, госпитализация с _____по _____			
		Был ли в реанимации:		да нет	
		Была ли интубация:		да нет	
Наличие катетера	Нет	Да, ЦВК / Периферический		Дата постановки	
Условия проживания	Город село		Животные нет / да		
Окружение	предприятия, запыленности, ремонт за последние полгода				
<b>Терапевтическая группа</b>	<b>ПЭГ на 3-й день</b>		Да Нет		<b>Rand:</b>
	Дата введения		<b>Ветвь:</b>		
<b>Дата начала индукции</b>					



Факс (495) 2876577  
[info@mbstudy.net](mailto:info@mbstudy.net)

## Москва-Берлин

### Индукционная терапия

Центр		
ФИО пациента		
Терапевтическая группа		
Индукция	Дата начала	Дата окончания
Изменения терапии	Нет	Да: (перечислить какие)

8-й день протокола	Дата	Лейкоциты, ____×10 <sup>9</sup> /л	Бластные клетки в ОАК ____%	
15-й день протокола	Дата	Печень, ____ см (пальпаторно)	Селезенка ____ см (пальпаторно)	Бластные клетки (костный мозг) ____%
36-й день протокола	Дата	Печень, ____ см (пальпаторно)	Селезенка ____ см (пальпаторно)	Бластные клетки (костный мозг) ____%
		Тромбоциты ____×10 <sup>9</sup> /л		
		Поражение средостения (если было) исчезло?		
Дата ремиссии				
Инфекционные эпизоды	Не были	Были (коротко указать, например, бронхит, стоматит, пневмония, сепсис и т.п.)		

Дата исчезновения бластных клеток из ликвора (если были в инициальном ликворе)	
--	--

Перевод на амбулаторное лечение на индукции	Был весь этап в стационаре	Переведен, дата перевода
---	----------------------------	--------------------------

Имплантация ЦВК (да / нет)	Дата постановки	Дата удаления
----------------------------	-----------------	---------------

Перевод в HRG Да / Нет	Причина:
------------------------	----------

Лечащий врач	ФИО	Подпись
Зав. отделением	ФИО	Подпись



Факс (495) 2876577  
[info@mbstudy.net](mailto:info@mbstudy.net)

## Москва-Берлин 2015

### Постиндукционная терапия

Центр	
ФИО пациента	
Терапевтическая группа	(например, А, В, С, Т-ОЛЛ LowRisk и т.п.)
Ветвь терапии	(например, Dexa constant или контрольный рукав)

Этап терапии	Дата начала	Дата окончания
(Например, Консолидация №1 (2,3 и т.д.))		
(Например, Блок F)		
(Например, Краниальное облучение)		
(Например, Поддерживающая терапия)		
и т.д.		

### Введение Аспарагиназы (L-аспарагиназа, PEG-аспарагиназа, Эрвиназа)

Препарат	Доза (ЕД/м <sup>2</sup> )	Дата	Препарат	Доза (ЕД/м <sup>2</sup> )	Дата

ТГСК	Да			Нет	
Тип	Аллогенная родственная	Аллогенная неродственная	Аутологичная	Гаплоидентичная	

## Москва-Берлин

### Токсичность

Центр					
ФИО пациента					
Этап терапии	<i>Индукция</i>	Дата начала	Дата окончания		
Инфекционные эпизоды	<i>Нет</i>	<i>Да (коротко – какие, например, бронхит, стоматит)</i>			
Геморрагический синдром					
Другая токсичность					
	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>
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-3,0×10 <sup>9</sup> /л	2,0-3,0×10 <sup>9</sup> /л	1,0-2,0×10 <sup>9</sup> /л	<1,0×10 <sup>9</sup> /л
Нейтрофилы	Норма	1,5-2,0×10 <sup>9</sup> /л	1,0-1,5×10 <sup>9</sup> /л	<b>0,5-1,0×10<sup>9</sup>/л</b>	<b>&lt;0,5×10<sup>9</sup>/л</b>
				<b>Длительность эпизода – дата начала и дата окончания (если несколько эпизодов – дату указать просим все)!!!</b>	
Тромбоциты	Норма	НГН-75×10 <sup>9</sup> /л	50-75×10 <sup>9</sup> /л	10-50×10 <sup>9</sup> /л	<10×10 <sup>9</sup> /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×ВГН	>1,5-2 ×ВГН	>2-5 ×ВГН	>5 ×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 Нг, 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	<b>&gt;13,9-27,8 ммоль/л</b>	<b>&gt;27,8 ммоль/л или кетоацидоз</b>
				<b>Применение инсулина с.....по..... Доза</b>	
АЛТ/АСТ	норма	>ВГН-2,5×ВГН	>2,5-5 ×ВГН	>5-20 ×ВГН	>20 ×ВГН
Билирубин	норма	>ВГН- 1,5 × ВГН	>1,5-3 × ВГН	>3-10 × ВГН	>10 × ВГН
ЦНС - токсичность	Нет	Временная летаргия	Сомноленция < 50% времени, средняя дезориентация	Сомноленция ≥ 50% по времени, галлюцинации	Кома, судороги
Периферическая нейротоксичность	нет	парестезии	Выраженные парестезии и/или умеренная слабость	Выраженные парестезии, ведущие к моторным нарушениям	паралич



Факс (495) 2876577  
[info@mbstudy.net](mailto:info@mbstudy.net)

## Москва-Берлин

### Инфекционные эпизоды

Центр			
ФИО пациента			
Этап терапии		Дата начала	Дата Окончания
Инфекционный эпизод		Дата начала	Дата окончания
Температура	Да      Нет	Дата начала	Дата окончания
Антибактериальная терапия	Да      Нет	Дата начала	Дата окончания
<b>Очаги инфекции (отит, бронхит и т.п.)</b>	<b>Дата выявления</b>	<b>Дата санации</b>	<b>Метод выявления (бак.посев, МРТ, КТ и т.п.)</b>

Агранулоцитоз	Да      Нет	Дата начала	Дата окончания
G-CSF	Да      Нет	Дата начала	Дата окончания

### Посевы

Материал (кровь из вены, кровь из ЦВК,	Возбудитель идентифицирован?	Результат

ЦРБ	Максимальное значение	Дата
Прокальцитонин	Максимальное значение	Дата

Смерть	Нет      Да	Дата
--------	-------------	------



Факс (495) 2876577  
[info@mbstudy.net](mailto:info@mbstudy.net)

## Москва-Берлин

### Аллергические реакции

Центр				
ФИО пациента				
Этап терапии				
Дата реакции				
Количество введений аспарагиназы всего (до настоящей реакции)				
Дата реакции				
<b>Степень выраженности</b> (выделить цветом или подчеркнуть)				
Отсутствие реакции	Транзиторная сыпь или гиперемия; лихорадка до 38°	Крапивница; лихорадка более 38°	Бронхоспазм; отек Квинке; Анафилактический шок	Тромбоз; тяжелый панкреатит

Дальнейшая терапия	Пролонгированное введение
	Премедикация
	Отмена препарата
	Замена препарата (на ПЭГ-аспарагиназу, на Эрвиназу)
	Другое

Реакция на повторное введение	
Да	Нет



Факс (495) 2876577  
[info@mbstudy.net](mailto:info@mbstudy.net)

## Москва-Берлин

Катамнез

Центр	
ФИО пациента	
Пациент потерян из наблюдения	Дата последнего контакта (осмотр, телефонный звонок)
Рецидив	Дата регистрации рецидива
	Локализация рецидива
Вторая опухоль	Дата диагноза
	Локализация
Смерть пациента	Дата смерти
	Причина смерти
Non-responder	Дата регистрации



Факс (495) 2876577  
[info@mbstudy.net](mailto:info@mbstudy.net)

### ИССЛЕДОВАНИЕ ALL-MB-2015: Иммунофенотипирование

Фамилия	
Имя	
Отчество	
Дата	
Клиника	

Бласты по ИФТ, %	
------------------	--

#### Процентное содержание позитивных клеток среди опухолевой популяции

		<b>В</b>			<b>T</b>	Прочее	
CD3	<input type="text"/>	CD20	<input type="text"/>	CD1a	<input type="text"/>	CD15	<input type="text"/>
CD7	<input type="text"/>	IgM	<input type="text"/>	CD2	<input type="text"/>	CD16	<input type="text"/>
CD10	<input type="text"/>	Kappa	<input type="text"/>	CD4	<input type="text"/>	CD22	<input type="text"/>
CD11c	<input type="text"/>	Lambda	<input type="text"/>	CD5	<input type="text"/>	CD24	<input type="text"/>
CD13	<input type="text"/>	iIgM	<input type="text"/>	CD8	<input type="text"/>	CD38	<input type="text"/>
CD14	<input type="text"/>	iKappa	<input type="text"/>	CD11b	<input type="text"/>	CD41	<input type="text"/>
CD19	<input type="text"/>	iLambda	<input type="text"/>	HLA-DR	<input type="text"/>	CD42a	<input type="text"/>
CD33	<input type="text"/>			TCR_ab	<input type="text"/>	CD56	<input type="text"/>
CD34	<input type="text"/>			TCR_gb	<input type="text"/>	CD58	<input type="text"/>
CD45	<input type="text"/>					CD61	<input type="text"/>
CD64	<input type="text"/>					CD65	<input type="text"/>
CD117	<input type="text"/>					CD66b	<input type="text"/>
NG2	<input type="text"/>					CD99	<input type="text"/>
iCD3	<input type="text"/>					CD133	<input type="text"/>
iCD22	<input type="text"/>					GlyA	<input type="text"/>
iCD79a	<input type="text"/>					iTdT	<input type="text"/>
iMPO	<input type="text"/>						
iLysozyme	<input type="text"/>						

#### Линия

<input type="checkbox"/>	B-ALL
<input type="checkbox"/>	T-ALL
<input type="checkbox"/>	AML
<input type="checkbox"/>	Острый недифференцированный
<input type="checkbox"/>	Острый билинейный
<input type="checkbox"/>	MPAL
<input type="checkbox"/>	ETP

#### Заключение

<input type="checkbox"/>	BI-ALL	<input type="checkbox"/>	TI-ALL
<input type="checkbox"/>	BII-ALL	<input type="checkbox"/>	TII-ALL
<input type="checkbox"/>	BIII-ALL	<input type="checkbox"/>	TIII-ALL
<input type="checkbox"/>	BIV-ALL	<input type="checkbox"/>	TIV-ALL

Лечащий врач:  
Заведующий отделением

## ГРУППА А

ИССЛЕДОВАНИЕ ALL-MB 2015. ГРУППА А  
ИНДУКЦИЯ РЕМИССИИ: DEXA CONSTANT

Пациент: \_\_\_\_\_ Д.р.: \_\_\_\_\_. \_\_\_\_.

Клиника: \_\_\_\_\_ Год: \_\_\_\_\_

PEG 1000 U/m<sup>2</sup>: \_\_\_\_\_

DNR 45 mg/m<sup>2</sup>(i.v.): \_\_\_\_\_

VCR 1,5 mg/m<sup>2</sup>(i.v.): \_\_\_\_\_

DEXA 6 mg/m<sup>2</sup>(p.o.): \_\_\_\_\_

TIT  
ASP\_LEV

MRD  
BMP

День

Дата

Лейкоциты  
нейтрофилы(абс)

тромбоциты

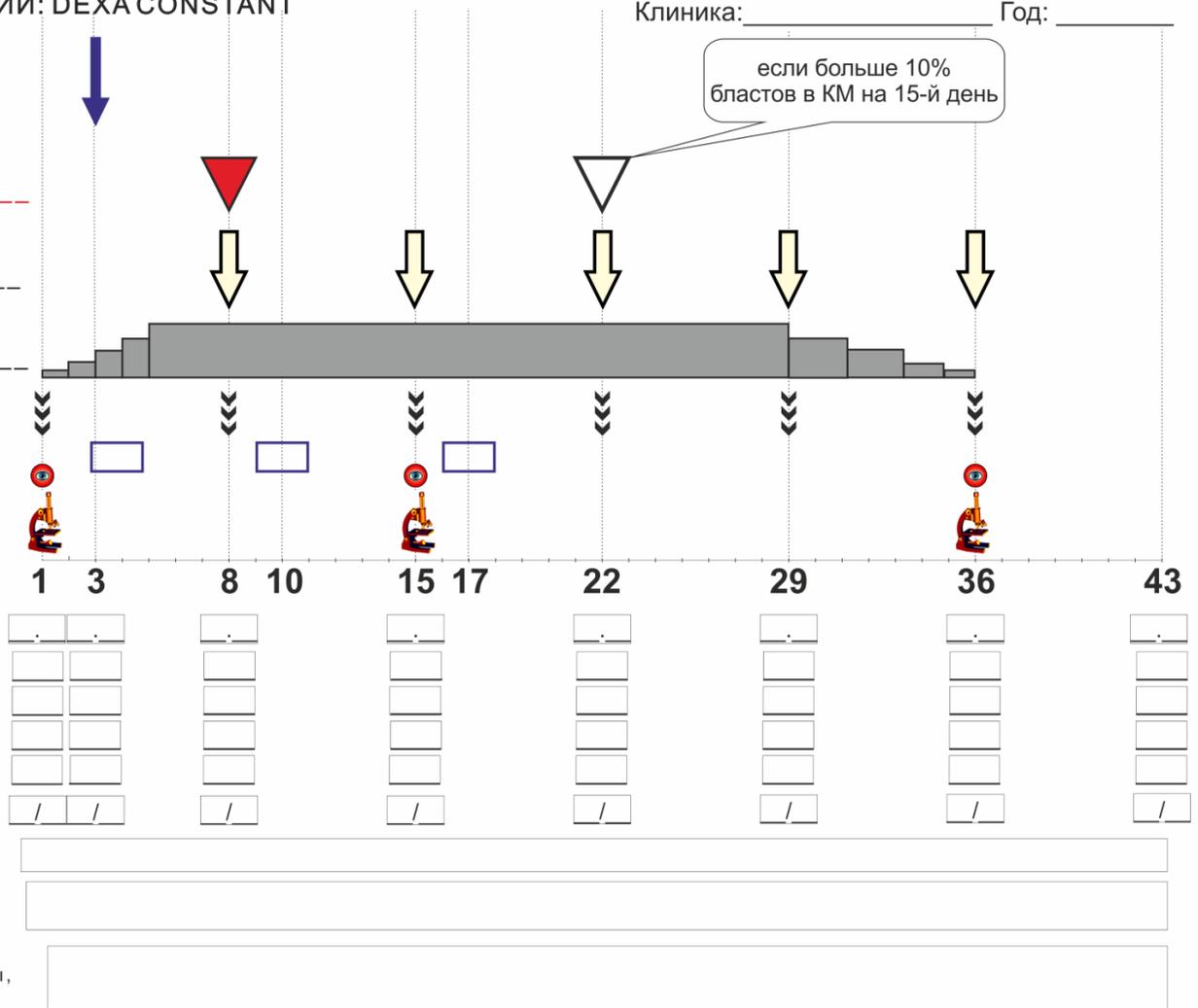
гемоглобин (г/л)

Амилаза/глюкоза

Геморрагии

Наличие инфекции  
(указать тяжесть, очаги)

Неврологические проблемы:  
(судороги, нейропатии, парезы,  
нарушения сознания)



ИССЛЕДОВАНИЕ ALL-MB 2015. ГРУППА А  
 ИНДУКЦИЯ РЕМИССИИ: DEXA INTERMITTENT

Пациент: \_\_\_\_\_ Д.р.: \_\_\_\_ . \_\_\_\_ . \_\_\_\_  
 Клиника: \_\_\_\_\_ Год: \_\_\_\_\_

PEG 1000 U/m<sup>2</sup>(i.v.): \_\_\_\_\_

DNR 45 mg/m<sup>2</sup>(i.v.): \_\_\_\_\_

VCR 1,5 mg/m<sup>2</sup>(i.v.): \_\_\_\_\_

DEXA 6 mg/m<sup>2</sup>(p.o.): \_\_\_\_\_

TIT  
 ASP\_LEV

MRD  
 BMP

День

Дата

Лейкоциты  
 нейтрофилы(абс)

тромбоциты

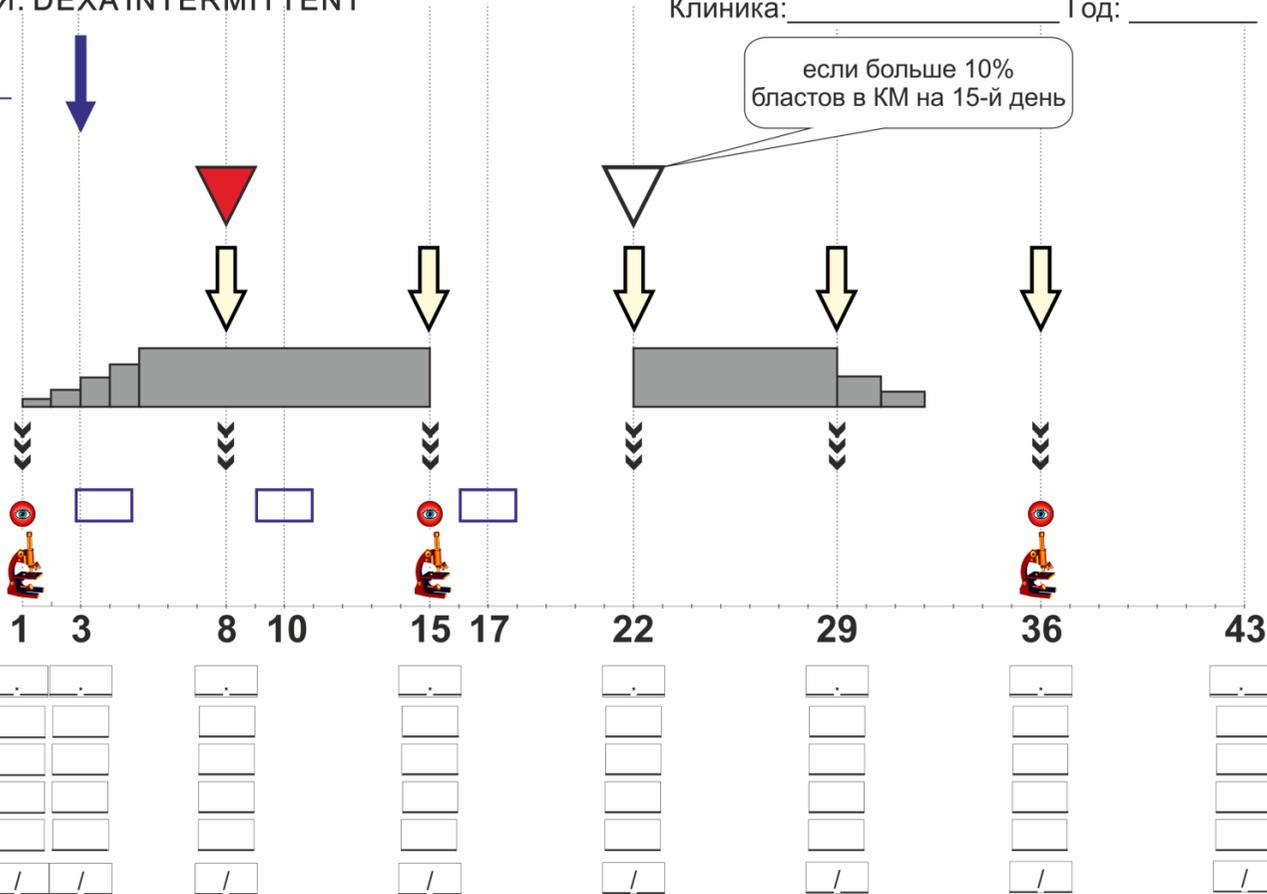
гемоглобин (г/л)

Амилаза/глюкоза

Геморрагии

Наличие инфекции  
 (указать тяжесть, очаги)

Неврологические проблемы:  
 (судороги, нейропатии, парезы,  
 нарушения сознания)



если больше 10%  
 бластов в КМ на 15-й день

**ИССЛЕДОВАНИЕ ALL-MB 2015 ГРУППА А.  
КОНСОЛИДАЦИЯ I**

Пациент: \_\_\_\_\_ Д.р.: \_\_\_\_ . \_\_\_\_ . \_\_\_\_

Клиника: \_\_\_\_\_ Год: \_\_\_\_\_

VCR 1,5 mg/m<sup>2</sup>(i.v.): \_\_\_\_\_

DEXA 6mg/m<sup>2</sup>(p.o.): \_\_\_\_\_

MTX 30mg/m<sup>2</sup>(i.m.): \_\_\_\_\_

COLI-ASP 5000U/m<sup>2</sup>:(i.m.): \_\_\_\_\_

6-MP 50mg/m<sup>2</sup>:(p.o.): \_\_\_\_\_

**TIT**

**MRD**

**ASP\_LEV**

День  
Неделя

**Дата**

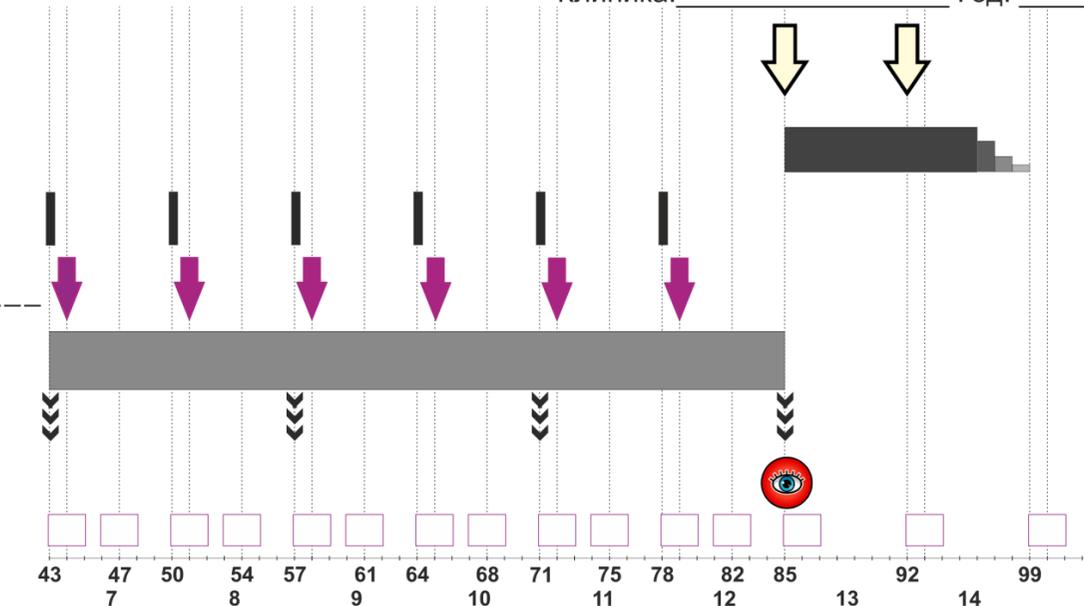
Лейкоциты  
нейтрофилы(абс)  
тромбоциты  
гемоглобин (г/л)

Амилаза/глюкоза

Аллергия/ Панкреатит

Наличие инфекции  
(указать тяжесть, очаги)

Неврологические проблемы:  
(судороги, нейропатии, парезы,  
нарушения сознания)



Дата	Лейкоциты	нейтрофилы(абс)	тромбоциты	гемоглобин (г/л)	Амилаза/глюкоза	Аллергия/ Панкреатит	Наличие инфекции (указать тяжесть, очаги)	Неврологические проблемы: (судороги, нейропатии, парезы, нарушения сознания)
43					/			
47					/			
50					/			
54					/			
57					/			
61					/			
64					/			
68					/			
71					/			
75					/			
78					/			
82					/			
85					/			
92					/			
99					/			

**ИССЛЕДОВАНИЕ ALL-MB 2015 ГРУППА А.  
 КОНСОЛИДАЦИЯ II**

Пациент: \_\_\_\_\_ Д.р.: \_\_\_\_ . \_\_\_\_ . \_\_\_\_

Клиника: \_\_\_\_\_ Год: \_\_\_\_\_

VCR 1,5 mg/m<sup>2</sup>(i.v): \_\_\_\_\_

DEXA 6mg/m<sup>2</sup>(p.o.): \_\_\_\_\_

MTX 30mg/m<sup>2</sup>(i.m.): \_\_\_\_\_

COLI-ASP 5000U/m<sup>2</sup> (i.m.): \_\_\_\_\_

6-MP 50mg/m<sup>2</sup>(p.o.): \_\_\_\_\_

**TIT**

**MRD**

**ASP\_LEV**

День  
Неделя

**Дата**

Лейкоциты

нейтрофилы(абс)

тромбоциты

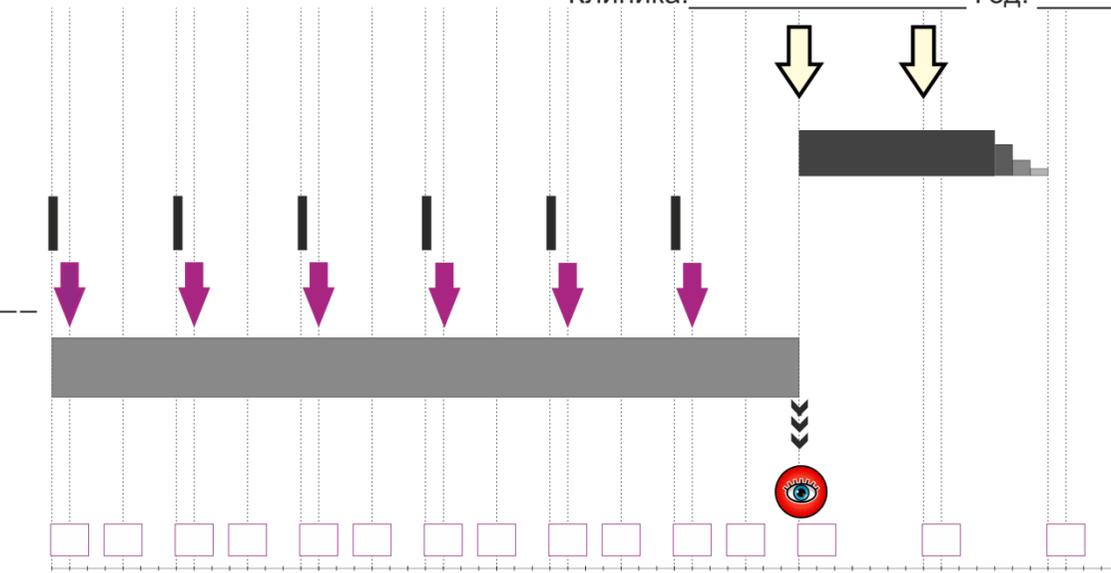
гемоглобин (г/л)

Амилаза/глюкоза

Аллергия/ Панкреатит

Наличие инфекции  
(указать тяжесть, очаги)

Неврологические проблемы:  
(судороги, нейропатии, парезы,  
нарушения сознания)



День	103	106	110	113	117	120	124	127	131	134	138	141	148	155
Неделя	15	16	17	18	19	20	21	22						
Дата	./.	./.	./.	./.	./.	./.	./.	./.	./.	./.	./.	./.	./.	./.
Лейкоциты														
нейтрофилы(абс)														
тромбоциты														
гемоглобин (г/л)														
Амилаза/глюкоза	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
Аллергия/ Панкреатит	_____													
Наличие инфекции (указать тяжесть, очаги)	_____													
Неврологические проблемы: (судороги, нейропатии, парезы, нарушения сознания)	_____													



## ГРУППА В

ИССЛЕДОВАНИЕ ALL-MB 2015. ГРУППА В  
ИНДУКЦИЯ РЕМИССИИ: DEXA CONSTANT

Пациент: \_\_\_\_\_ Д.р.: \_\_\_\_ . \_\_\_\_ . \_\_\_\_  
Клиника: \_\_\_\_\_ Год: \_\_\_\_\_

PEG 1000 U/m<sup>2</sup>(i.v.): \_\_\_\_\_

DNR 45 mg/m<sup>2</sup>(i.v.): \_\_\_\_\_

VCR 1,5 mg/m<sup>2</sup>(i.v.): \_\_\_\_\_

DEXA 6 mg/m<sup>2</sup>(p.o.): \_\_\_\_\_

TIT  
ASP\_LEV  
MRD  
BMP

День

Дата

Лейкоциты

нейтрофилы(абс)

тромбоциты

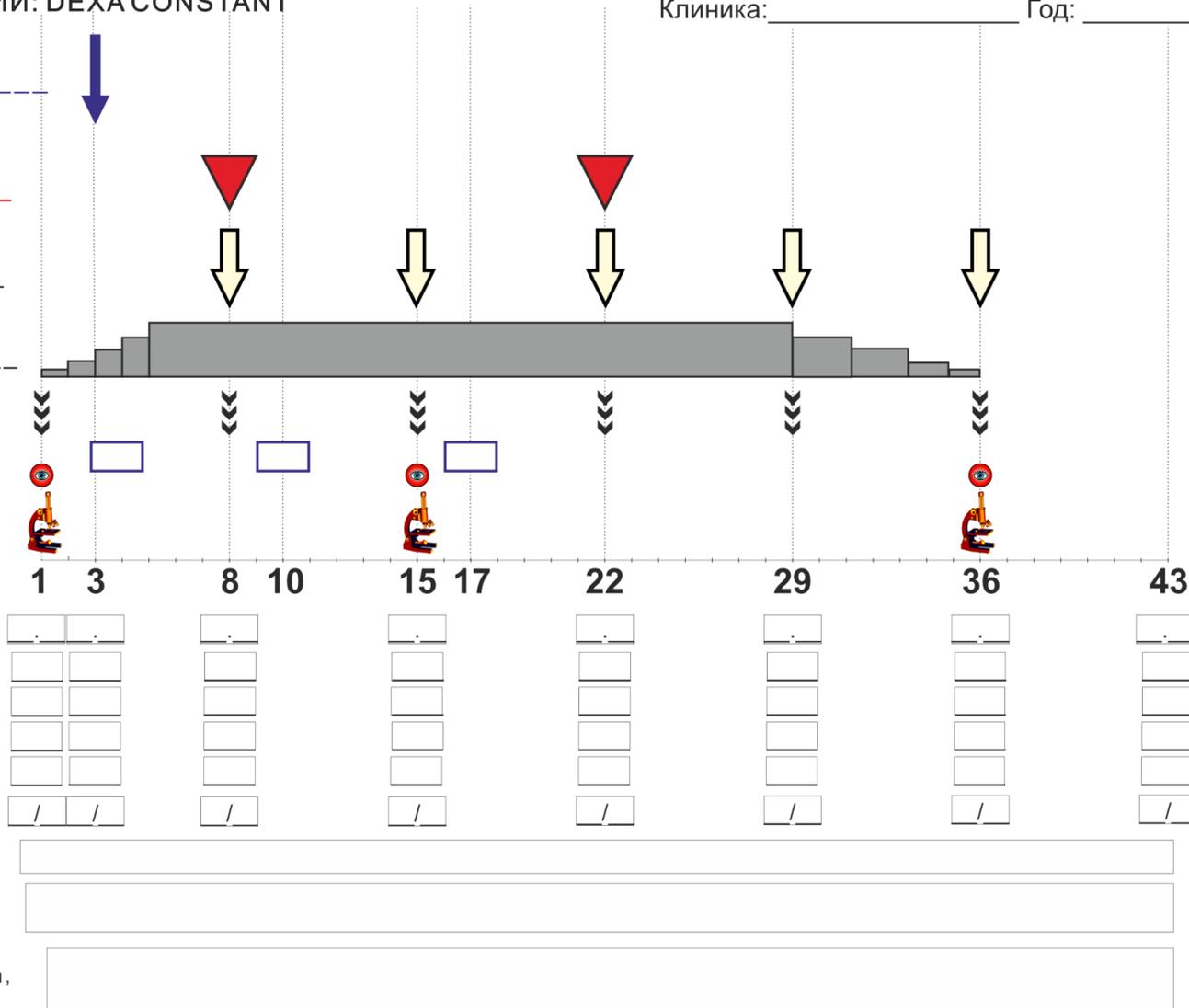
гемоглобин (г/л)

Амилаза/глюкоза

Геморрагии

Наличие инфекции  
(указать тяжесть, очаги)

Неврологические проблемы:  
(судороги, neuropatii, парезы,  
нарушения сознания)







**ИССЛЕДОВАНИЕ ALL-MB 2015. ГРУППА В**  
**КОНСОЛИДАЦИЯ II: ВЕТЬ <10 ЛЕТ**

Пациент: \_\_\_\_\_ Д.р.: \_\_\_\_\_.  
 Рост/вес: \_\_\_\_\_ Год: \_\_\_\_\_

DNR 30 mg/m<sup>2</sup>(i.v.): \_\_\_\_\_

VCR 1,5 mg/m<sup>2</sup>(i.v.): \_\_\_\_\_

DEXA 6mg/m<sup>2</sup>(p.o.): \_\_\_\_\_

MTX 30mg/m<sup>2</sup>(i.m.): \_\_\_\_\_

COLI-ASP 10 000U/m<sup>2</sup>(i.m.): \_\_\_\_\_

6-MP 50mg/m<sup>2</sup>(p.o.): \_\_\_\_\_

**TIT**

**MRD**

**ASP\_LEV**

День  
Неделя

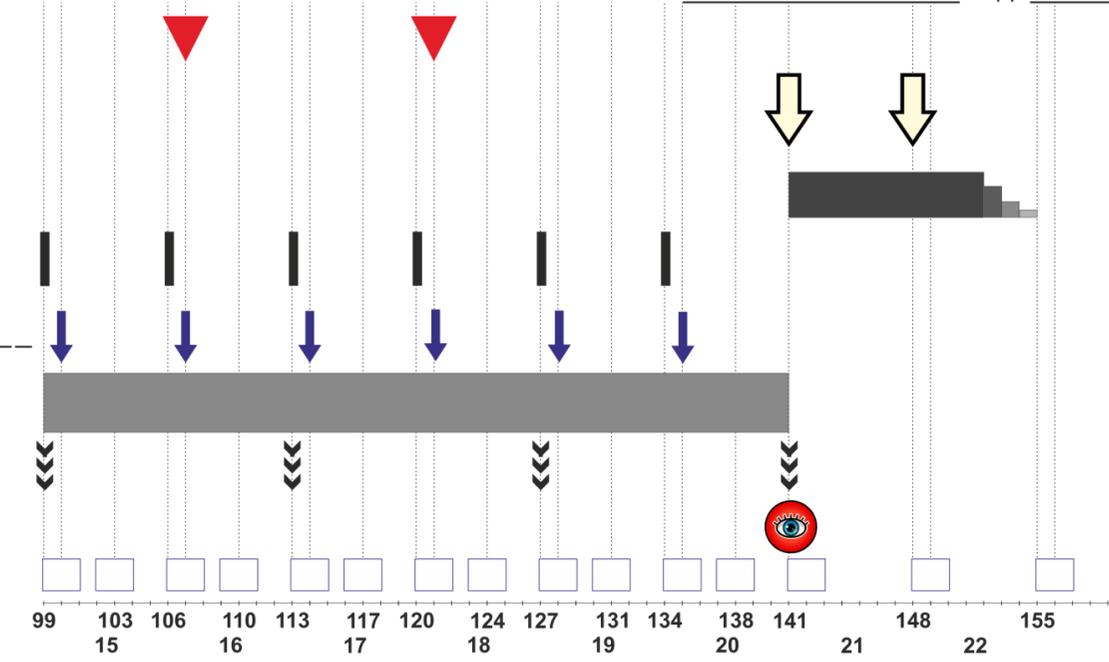
**Дата**

Лейкоциты  
 нейтрофилы(абс)  
 тромбоциты  
 гемоглобин (г/л)  
 Амилаза/глюкоза

Аллергия/ Панкреатит

Наличие инфекции  
 (указать тяжесть, очаги)

Неврологические проблемы:  
 (судороги, нейропатии, парезы,  
 нарушения сознания)



Дата	99	103	106	110	113	117	120	124	127	131	134	138	141	148	155
Лейкоциты															
нейтрофилы(абс)															
тромбоциты															
гемоглобин (г/л)															
Амилаза/глюкоза	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
Аллергия/ Панкреатит															
Наличие инфекции (указать тяжесть, очаги)															
Неврологические проблемы: (судороги, нейропатии, парезы, нарушения сознания)															

**ИССЛЕДОВАНИЕ ALL-MB 2015. ГРУППА В**  
**КОНСОЛИДАЦИЯ II: ВЕТВЬ ≥10 ЛЕТ**

Пациент: \_\_\_\_\_ Д.р.: \_\_\_\_ . \_\_\_\_ . \_\_\_\_  
 Рост/вес: \_\_\_\_\_ Год: \_\_\_\_\_

DNR 30 mg/m<sup>2</sup>(i.v.): \_\_\_\_\_

VCR 1,5 mg/m<sup>2</sup>(i.v.): \_\_\_\_\_

DEXA 6mg/m<sup>2</sup>(p.o.): \_\_\_\_\_

MTX 30mg/m<sup>2</sup>(i.m.): \_\_\_\_\_

COLI-ASP 10 000U/m<sup>2</sup>(i.m.): \_\_\_\_\_

6-MP 50mg/m<sup>2</sup>(p.o.): \_\_\_\_\_

**TIT**

**MRD**

**ASP\_LEV**

День  
Неделя

**Дата**

Лейкоциты

нейтрофилы(абс)

тромбоциты

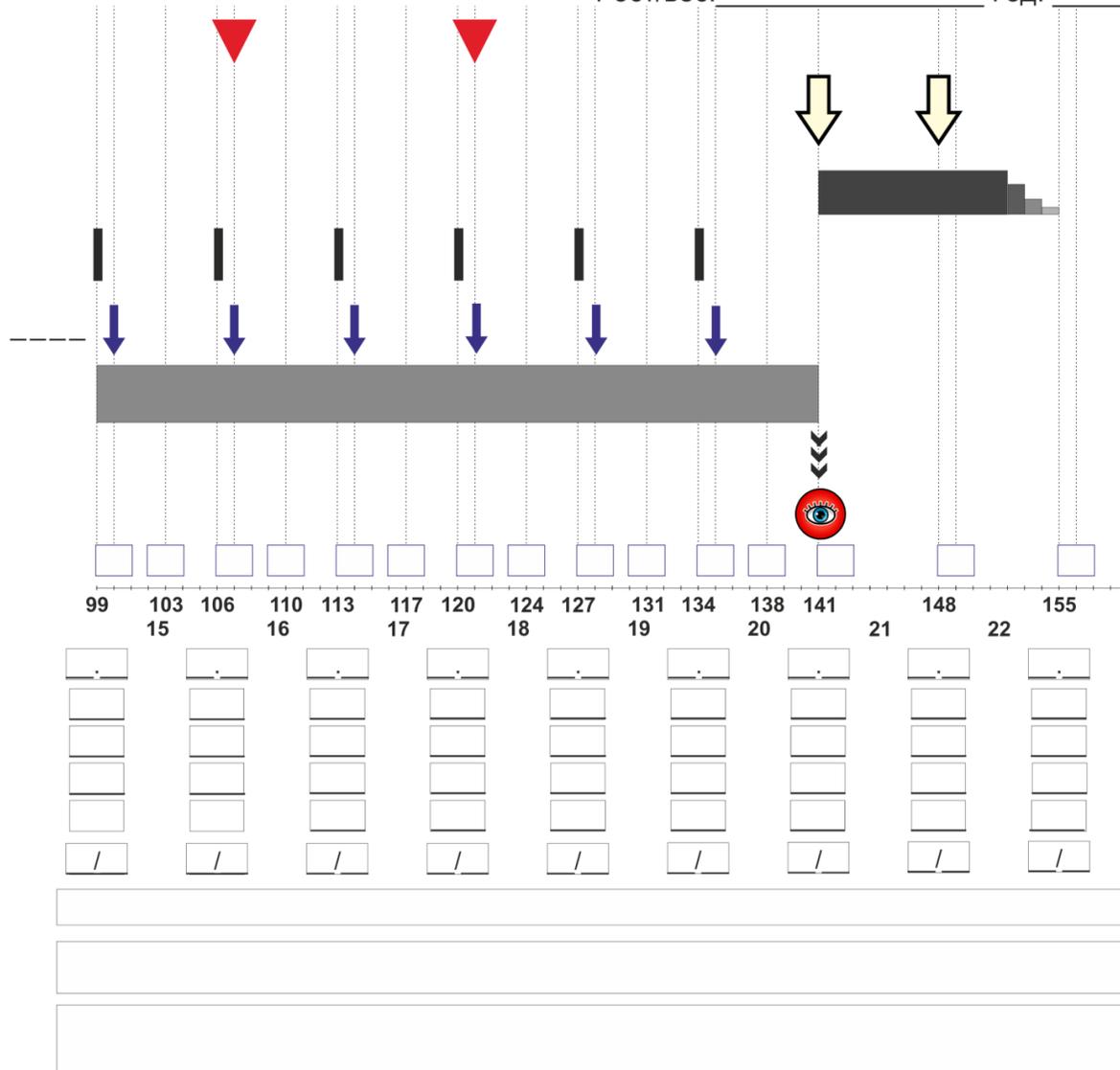
гемоглобин (г/л)

Амилаза/глюкоза

Аллергия/Панкреатит

Наличие инфекции  
(указать тяжесть, очаги)

Неврологические проблемы:  
(судороги, нейропатии, парезы,  
нарушения сознания)



**ИССЛЕДОВАНИЕ ALL-MB 2015. ГРУППА В.  
 КОНСОЛИДАЦИЯ III: ВЕТЬ <10 ЛЕТ**

Пациент: \_\_\_\_\_ Д.р.: \_\_\_\_\_.  
 Рост/вес: \_\_\_\_\_ Год: \_\_\_\_\_

DNR 30 mg/m<sup>2</sup>(i.v.): \_\_\_\_\_

VCR 1,5 mg/m<sup>2</sup>(i.v.): \_\_\_\_\_

DEXA 6mg/m<sup>2</sup>(p.o.): \_\_\_\_\_

MTX 30mg/m<sup>2</sup>(i.m.): \_\_\_\_\_

COLI-ASP 10 000U/m<sup>2</sup>(i.m.): \_\_\_\_\_

6-MP 50mg/m<sup>2</sup>(p.o.): \_\_\_\_\_

**TIT**

**MRD**

**ASP\_LEV**

День  
Неделя

**Дата**

Лейкоциты

нейтрофилы(абс)

тромбоциты

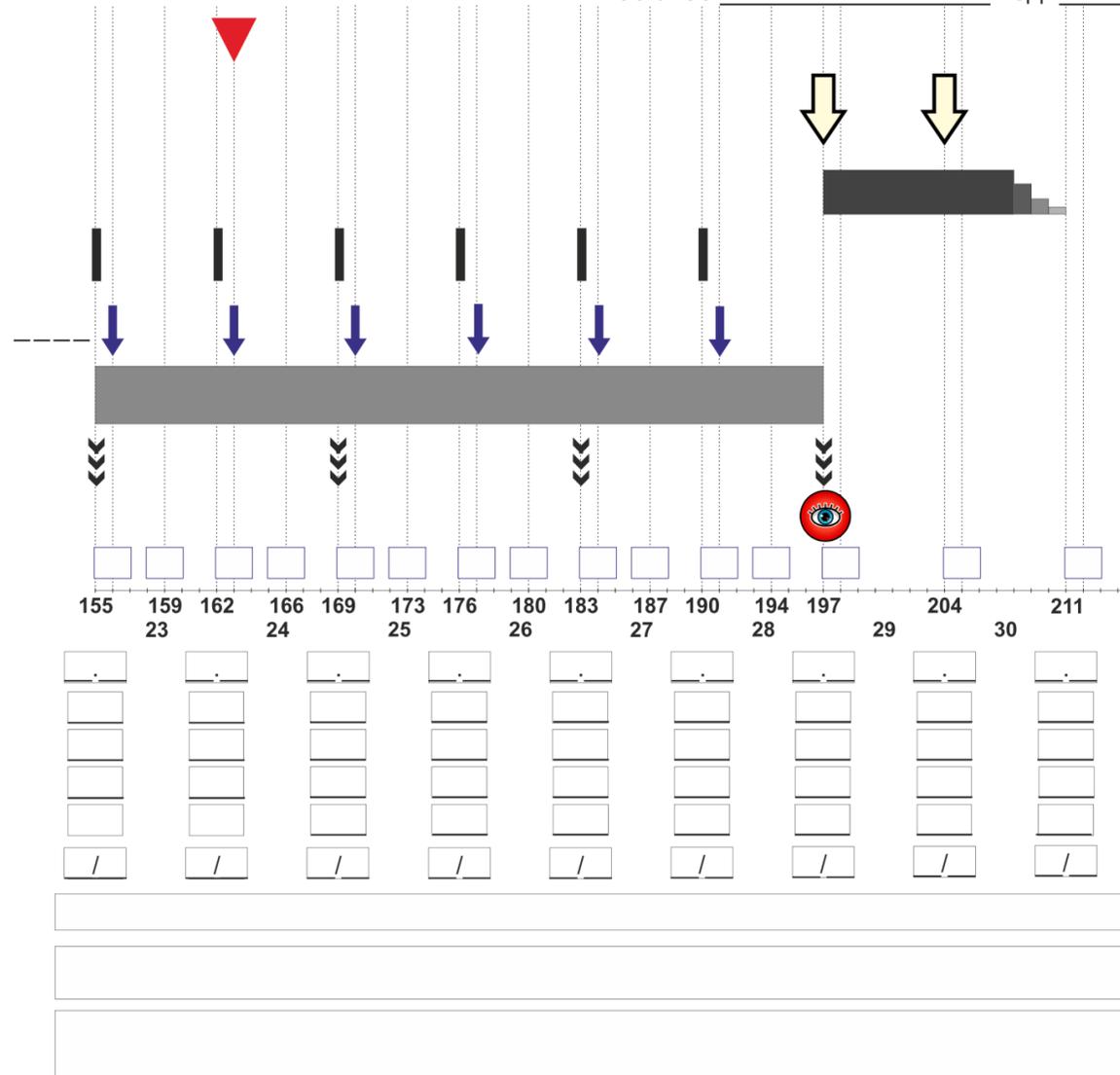
гемоглобин (г/л)

Амилаза/глюкоза

Аллергия/ Панкреатит

Наличие инфекции  
(указать тяжесть, очаги)

Неврологические проблемы:  
(судороги, нейропатии, парезы,  
нарушения сознания)



**ИССЛЕДОВАНИЕ ALL-MB 2015. ГРУППА В**  
**КОНСОЛИДАЦИЯ III: ВЕТЬ>=10ЛЕТ**

Пациент: \_\_\_\_\_ Д.р.: \_\_\_\_ . \_\_\_\_ . \_\_\_\_  
 Рост/вес: \_\_\_\_\_ Год: \_\_\_\_\_

**КРАНИАЛЬНОЕ ОБЛУЧЕНИЕ**

DNR 30 mg/m<sup>2</sup>(i.v.): \_\_\_\_\_

VCR 1,5 mg/m<sup>2</sup>(i.v.): \_\_\_\_\_

DEXA 6mg/m<sup>2</sup>(p.o.): \_\_\_\_\_

MTX 30mg/m<sup>2</sup>(i.m.): \_\_\_\_\_

COLI-ASP 10 000U/m<sup>2</sup>(i.m.): \_\_\_\_\_

6-MP 50mg/m<sup>2</sup>(p.o.): \_\_\_\_\_

**TIT**

**MRD**

**ASP\_LEV**

День  
Неделя

**Дата**

Лейкоциты

нейтрофилы(абс)

тромбоциты

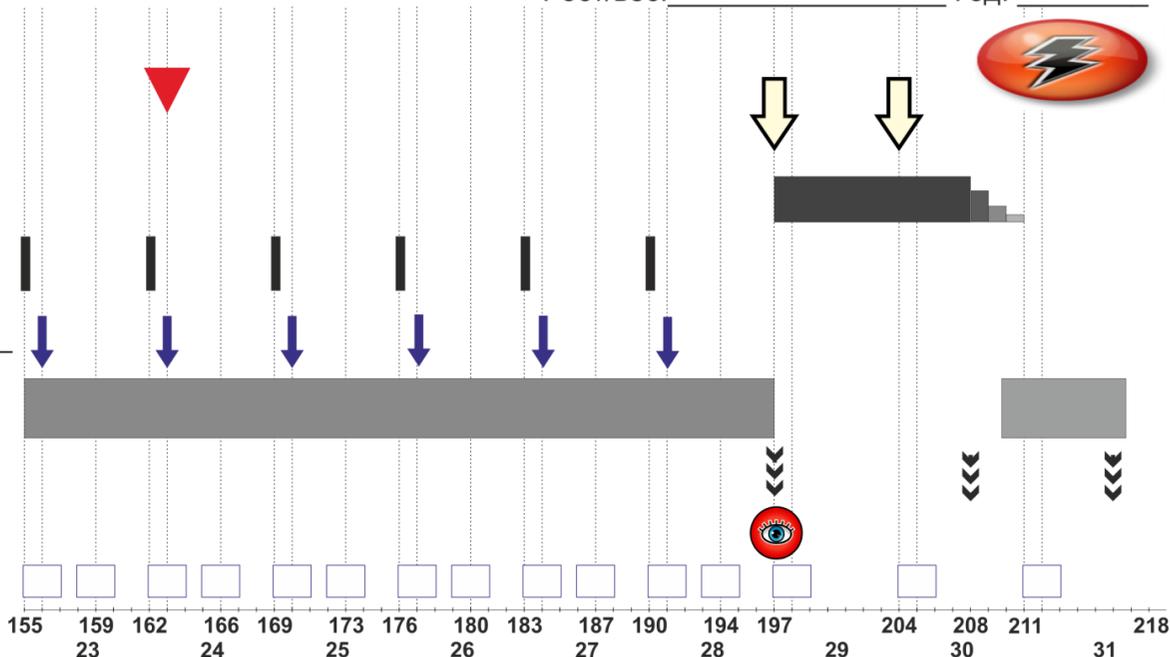
гемоглобин (г/л)

Амилаза/глюкоза

Аллергия/Панкреатит

Наличие инфекции  
(указать тяжесть, очаги)

Неврологические проблемы:  
(судороги, нейропатии, парезы,  
нарушения сознания)



День	155	159	162	166	169	173	176	180	183	187	190	194	197	204	208	211	218
Неделя		23		24		25		26		27		28		29	30		31
Дата	<input type="text"/>																
Лейкоциты	<input type="text"/>																
нейтрофилы(абс)	<input type="text"/>																
тромбоциты	<input type="text"/>																
гемоглобин (г/л)	<input type="text"/>																
Амилаза/глюкоза	<input type="text"/>																

Аллергия/Панкреатит

Наличие инфекции (указать тяжесть, очаги)

Неврологические проблемы: (судороги, нейропатии, парезы, нарушения сознания)

## Группа В CNS III

ИССЛЕДОВАНИЕ ALL-MB 2015. ГРУППА CNS 3

ИНДУКЦИЯ РЕМИССИИ

Пациент: \_\_\_\_\_ Д.р.: \_\_\_\_\_. \_\_\_\_.

Клиника: \_\_\_\_\_ Год: \_\_\_\_\_

PEG 1000 U/m<sup>2</sup>(i.v.): \_\_\_\_\_

DNR 45 mg/m<sup>2</sup>(i.v.): \_\_\_\_\_

VCR 1,5 mg/m<sup>2</sup>(i.v.): \_\_\_\_\_

DEXA 6 mg/m<sup>2</sup>(p.o.): \_\_\_\_\_

TIT

ASP\_LEV

MRD

BMP

День

Дата

Лейкоциты

нейтрофилы(абс)

тромбоциты

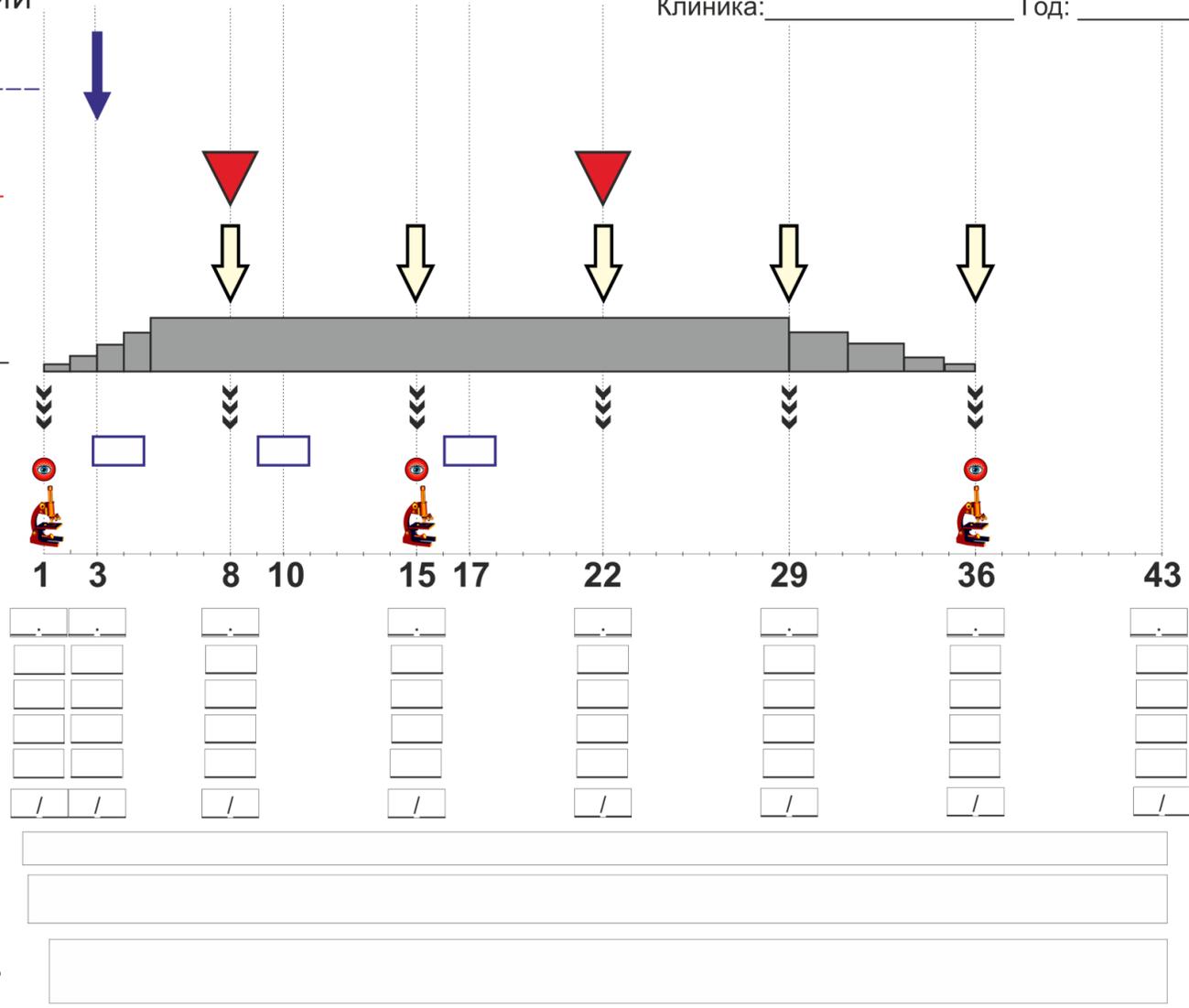
гемоглобин (г/л)

Амилаза/глюкоза

Геморрагии

Наличие инфекции  
(указать тяжесть, очаги)

Неврологические проблемы:  
(судороги, нейропатии, парезы,  
нарушения сознания)



**ИССЛЕДОВАНИЕ ALL-MB 2015 группа CNS 3  
 КОНСОЛИДАЦИЯ I**

Пациент: \_\_\_\_\_ Д.р.: \_\_\_\_ . \_\_\_\_ . \_\_\_\_  
 Клиника: \_\_\_\_\_ Год: \_\_\_\_\_

- DNR 30 mg/m<sup>2</sup>(i.v.): \_\_\_\_\_
- VCR 1,5 mg/m<sup>2</sup>(i.v.): \_\_\_\_\_
- DEXA 6mg/m<sup>2</sup>(p.o.): \_\_\_\_\_
- MTX 30mg/m<sup>2</sup>(i.m.): \_\_\_\_\_
- COLI-ASP 10 000U/m<sup>2</sup>(i.m.): \_\_\_\_\_
- 6-MP 50mg/m<sup>2</sup>(p.o.): \_\_\_\_\_

**TIT**

**MRD**

**ASP\_LEV**

День  
Неделя

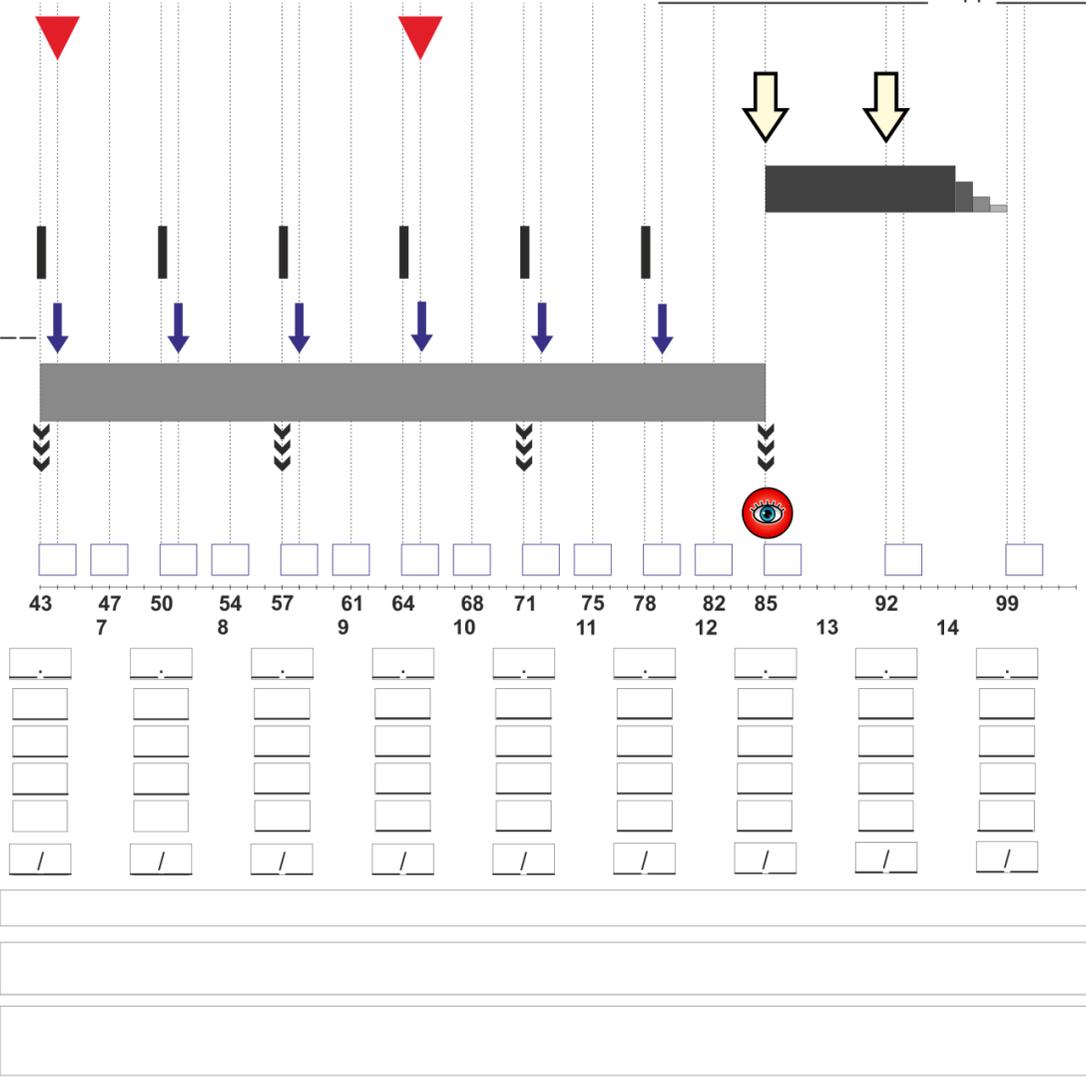
**Дата**

- Лейкоциты
- нейтрофилы(абс)
- тромбоциты
- гемоглобин (г/л)
- Амилаза/глюкоза

Аллергия/ Панкреатит

Наличие инфекции  
(указать тяжесть, очаги)

Неврологические проблемы:  
(судороги, нейропатии, парезы,  
нарушения сознания)



**ИССЛЕДОВАНИЕ ALL-MB 2015. ГРУППА CNS 3  
 КОНСОЛИДАЦИЯ II**

Пациент: \_\_\_\_\_ Д.р.: \_\_\_\_ . \_\_\_\_ . \_\_\_\_

Рост/вес: \_\_\_\_\_ Год: \_\_\_\_\_

DNR 30 mg/m<sup>2</sup>(i.v.): \_\_\_\_\_

VCR 1,5 mg/m<sup>2</sup>(i.v.): \_\_\_\_\_

DEXA 6mg/m<sup>2</sup>(p.o.): \_\_\_\_\_

MTX 30mg/m<sup>2</sup>(i.m.): \_\_\_\_\_

COLI-ASP 10 000U/m<sup>2</sup>(i.m.): \_\_\_\_\_

6-MP 50mg/m<sup>2</sup>(p.o.): \_\_\_\_\_

**TIT**

**MRD**

**ASP\_LEV**

День  
Неделя

**Дата**

Лейкоциты

нейтрофилы(абс)

тромбоциты

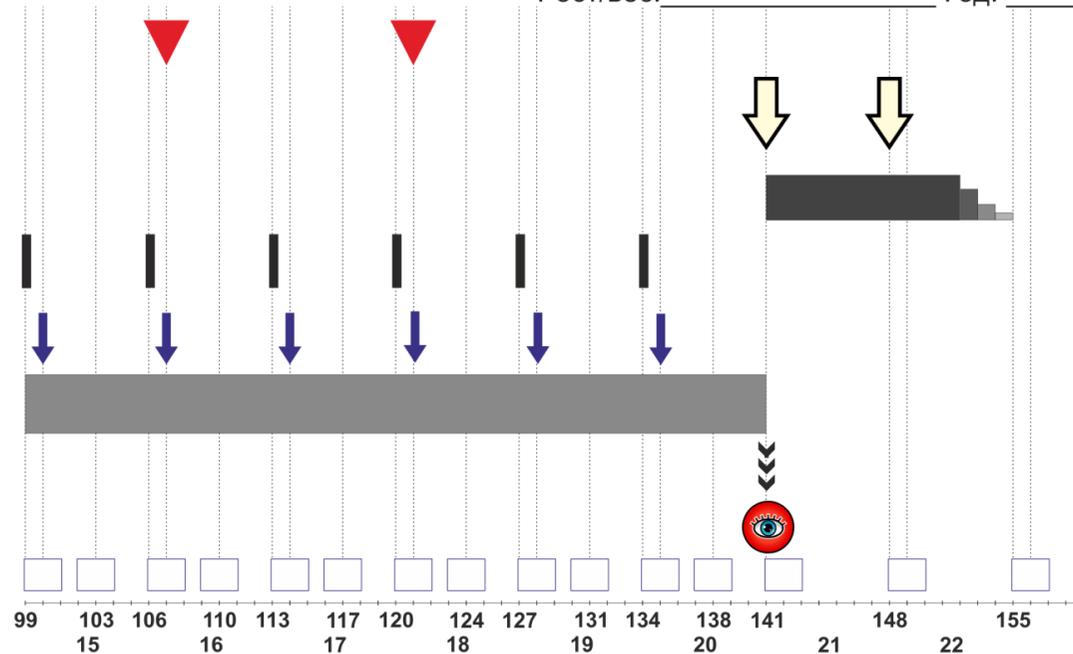
гемоглобин (г/л)

Амилаза/глюкоза

Аллергия/ Панкреатит

Наличие инфекции  
(указать тяжесть, очаги)

Неврологические проблемы:  
(судороги, нейропатии, парезы,  
нарушения сознания)



99	103	106	110	113	117	120	124	127	131	134	138	141	148	155
15	16	17	18	19	20	21	22							
./.	./.	./.	./.	./.	./.	./.	./.	./.	./.	./.	./.	./.	./.	./.
/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
Аллергия/ Панкреатит														
Наличие инфекции (указать тяжесть, очаги)														
Неврологические проблемы: (судороги, нейропатии, парезы, нарушения сознания)														

**ИССЛЕДОВАНИЕ ALL-MB 2015. ГРУППА CNS 3**  
**КОНСОЛИДАЦИЯ III**

Пациент: \_\_\_\_\_ Д.р.: \_\_\_\_ . \_\_\_\_ . \_\_\_\_  
 Рост/вес: \_\_\_\_\_ Год: \_\_\_\_\_

**КРАНИАЛЬНОЕ ОБЛУЧЕНИЕ**

DNR 30 mg/m<sup>2</sup>(i.v.): \_\_\_\_\_

VCR 1,5 mg/m<sup>2</sup>(i.v.): \_\_\_\_\_

DEXA 6mg/m<sup>2</sup>(p.o.): \_\_\_\_\_

MTX 30mg/m<sup>2</sup>(i.m.): \_\_\_\_\_

COLI-ASP 10 000U/m<sup>2</sup>(i.m.): \_\_\_\_\_

6-MP 50mg/m<sup>2</sup>(p.o.): \_\_\_\_\_

**TIT**

**MRD**

**ASP\_LEV**

День  
Неделя

**Дата**

Лейкоциты

нейтрофилы(абс)

тромбоциты

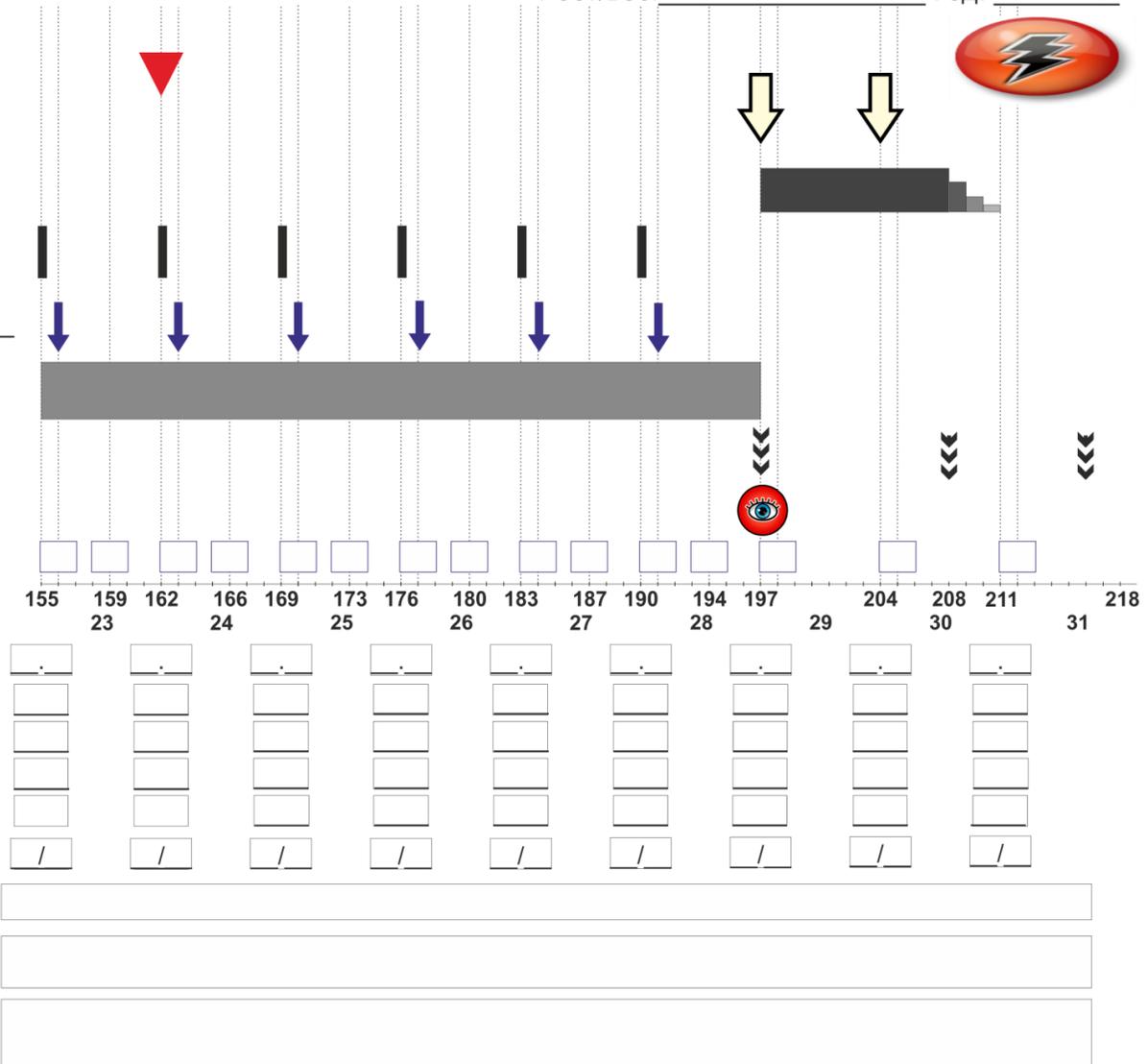
гемоглобин (г/л)

Амилаза/глюкоза

Аллергия/Панкреатит

Наличие инфекции  
(указать тяжесть, очаги)

Неврологические проблемы:  
(судороги, нейропатии, парезы,  
нарушения сознания)



## Группа С

ИССЛЕДОВАНИЕ ALL-MB 2015. ГРУППА С  
ИНДУКЦИЯ РЕМИССИИ: ВЕТВЬ DEXA

Пациент: \_\_\_\_\_ Д.р.: \_\_\_\_ . \_\_\_\_ . \_\_\_\_

Клиника: \_\_\_\_\_ Год: \_\_\_\_\_

PEG 1000 U/m<sup>2</sup>(i.v.): \_\_\_\_\_

DNR 45 mg/m<sup>2</sup>(i.v.): \_\_\_\_\_

VCR 1,5 mg/m<sup>2</sup>(i.v.): \_\_\_\_\_

DEXA 6 mg/m<sup>2</sup>(p.o.): \_\_\_\_\_

TIT

ASP\_LEV

MRD

BMP

День

Дата

Лейкоциты

нейтрофилы(абс)

тромбоциты

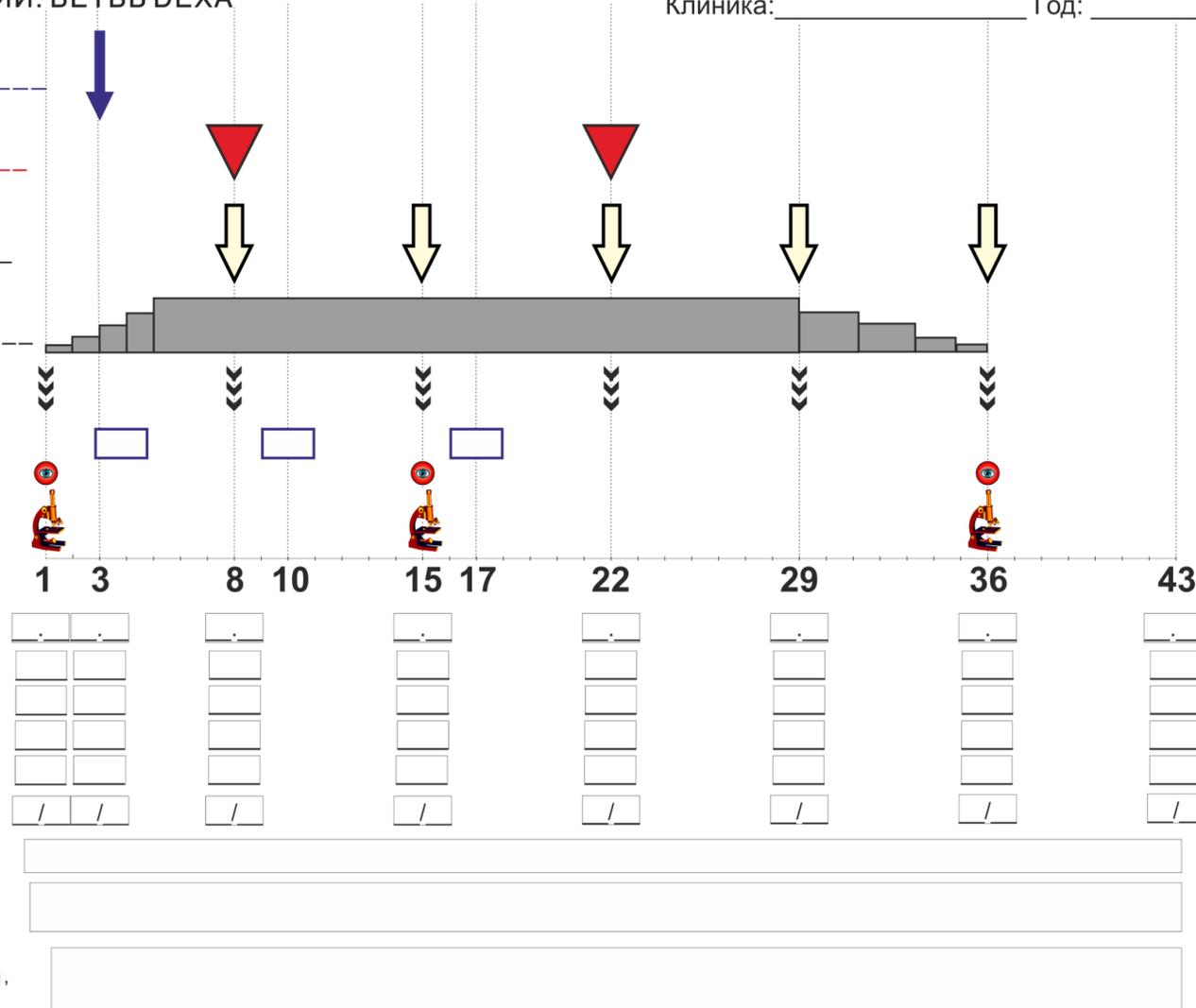
гемоглобин (г/л)

Амилаза/глюкоза

Геморрагии

Наличие инфекции  
(указать тяжесть, очаги)

Неврологические проблемы:  
(судороги, нейропатии, парезы,  
нарушения сознания)



ИССЛЕДОВАНИЕ ALL-MB 2015. ГРУППА С

ИНДУКЦИЯ РЕМИССИИ: ВЕТВЬ MePred

Пациент: \_\_\_\_\_ Д.р.: \_\_\_\_ . \_\_\_\_ . \_\_\_\_

Клиника: \_\_\_\_\_ Год: \_\_\_\_\_

PEG 1000 U/m<sup>2</sup>(i.v.): \_\_\_\_\_

DNR 45 mg/m<sup>2</sup>(i.v.): \_\_\_\_\_

VCR 1,5 mg/m<sup>2</sup>(i.v.): \_\_\_\_\_

MePred 60 mg/m<sup>2</sup>(p.o.): \_\_\_\_\_

TIT

ASP\_LEV

MRD

BMP

День

Дата

Лейкоциты

нейтрофилы(абс)

тромбоциты

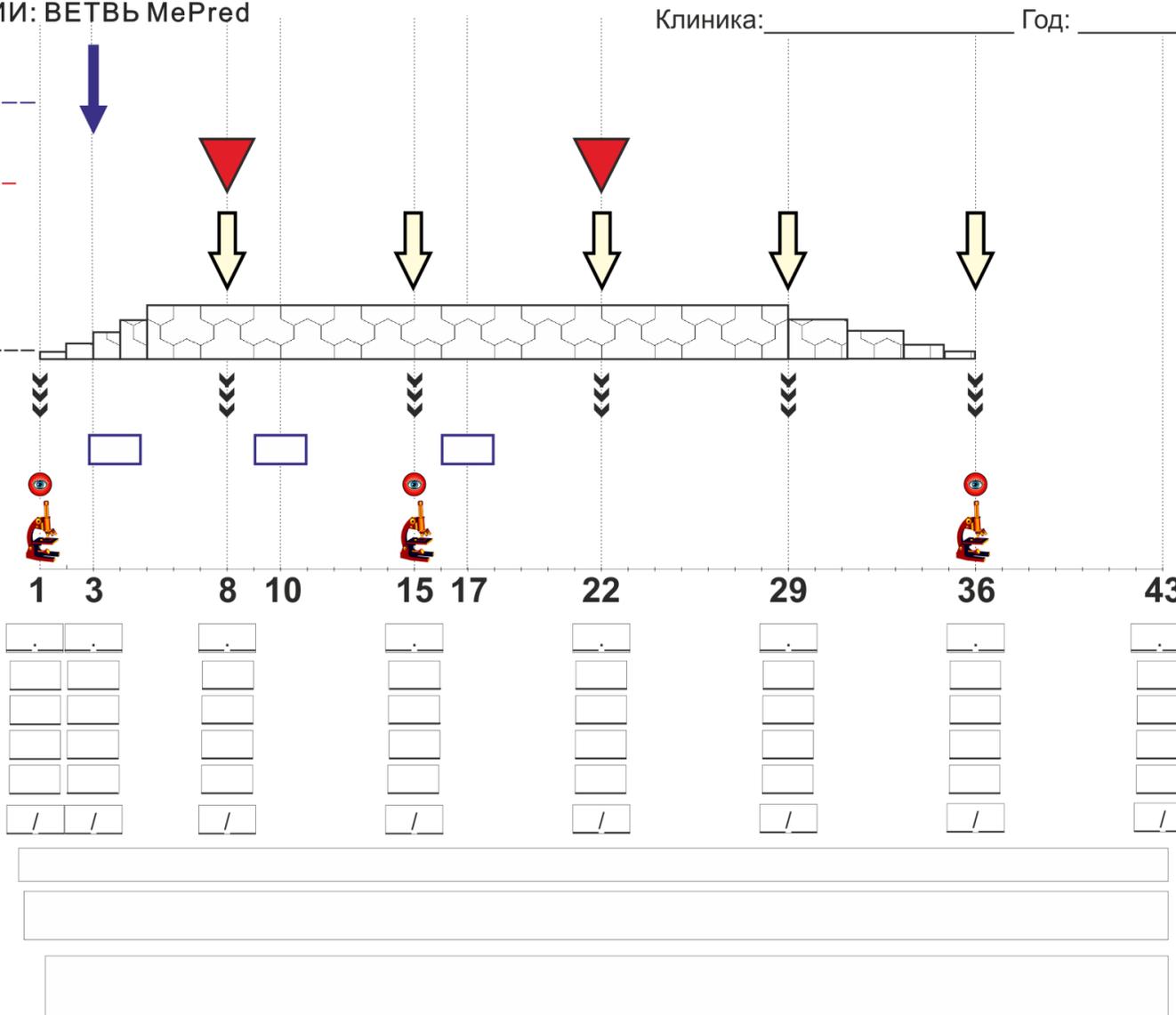
гемоглобин (г/л)

Амилаза/глюкоза

Геморрагии

Наличие инфекции  
(указать тяжесть, очаги)

Неврологические проблемы:  
(судороги, нейропатии, парезы,  
нарушения сознания)



**ИССЛЕДОВАНИЕ ALL-MB 2015 ГРУППА С**  
**КОНСОЛИДАЦИЯ I: ВЕТВЬ DEXA**

Пациент: \_\_\_\_\_ Д.р.: \_\_\_\_ . \_\_\_\_ . \_\_\_\_

Клиника: \_\_\_\_\_ Год: \_\_\_\_\_

DNR 30 mg/m<sup>2</sup>(i.v.): \_\_\_\_\_

VCR 1,5 mg/m<sup>2</sup>(i.v.): \_\_\_\_\_

DEXA 6mg/m<sup>2</sup>(p.o.): \_\_\_\_\_

MTX 30mg/m<sup>2</sup>(i.m.): \_\_\_\_\_

COLI-ASP 5000U/m<sup>2</sup>(i.m.): \_\_\_\_\_

6-MP 50mg/m<sup>2</sup>(p.o.): \_\_\_\_\_

**TIT**

**MRD**

**ASP\_LEV**

День  
Неделя

**Дата**

Лейкоциты  
нейтрофилы(абс)

тромбоциты

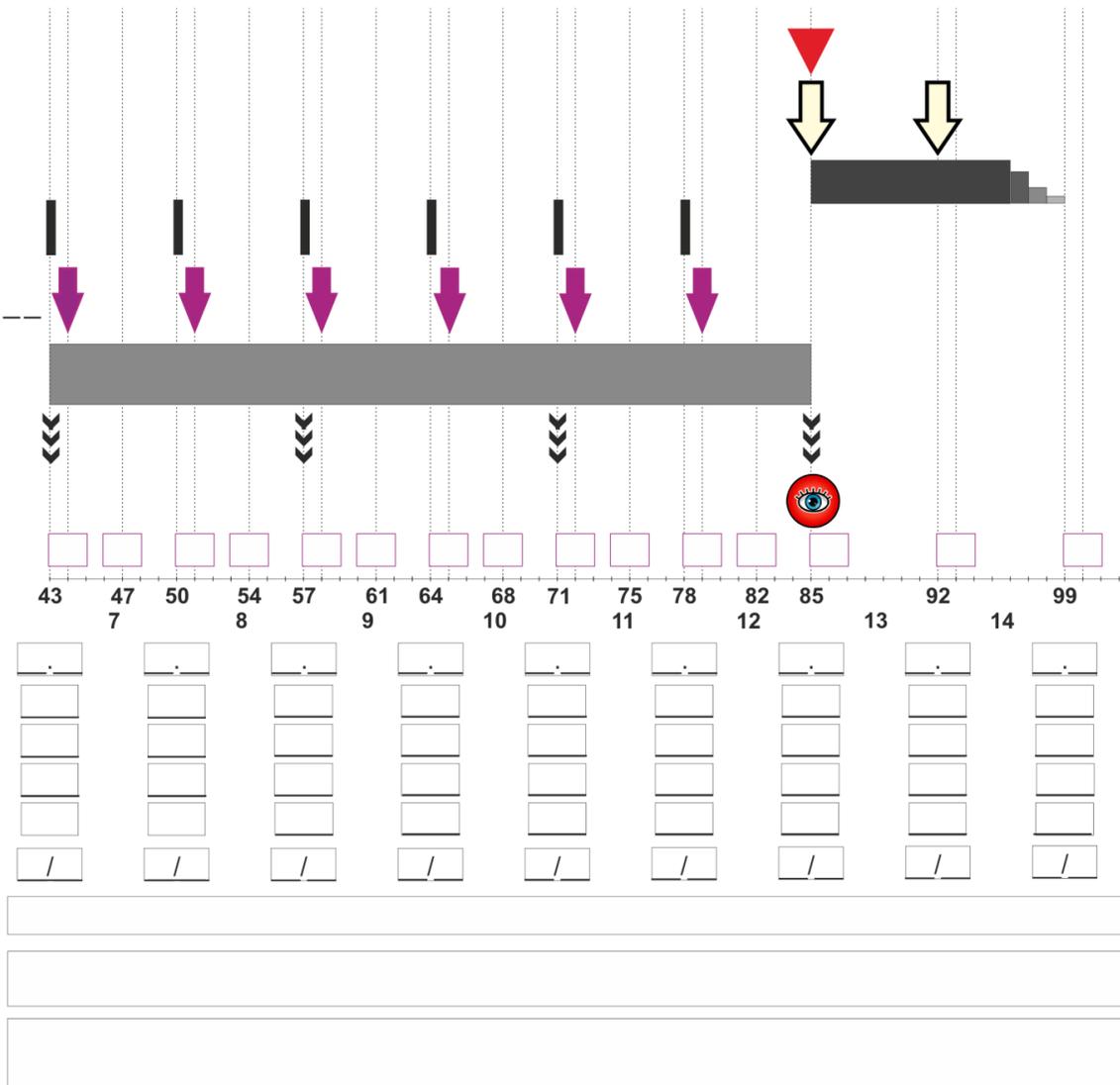
гемоглобин (г/л)

Амилаза/глюкоза

Аллергия/Панкреатит

Наличие инфекции  
(указать тяжесть, очаги)

Неврологические проблемы:  
(судороги, нейропатии, парезы,  
нарушения сознания)



**ИССЛЕДОВАНИЕ ALL-MB 2015 ГРУППА С**  
**КОНСОЛИДАЦИЯ I: ВЕТВЬ MePRED**

Пациент: \_\_\_\_\_ Д.р.: \_\_\_\_ . \_\_\_\_ . \_\_\_\_  
 Клиника: \_\_\_\_\_ Год: \_\_\_\_\_

DNR 30 mg/m<sup>2</sup>(i.v.): \_\_\_\_\_

VCR 1,5 mg/m<sup>2</sup>(i.v.): \_\_\_\_\_

MePred 60 mg/m<sup>2</sup>(p.o.): \_\_\_\_\_

MTX 30mg/m<sup>2</sup>(i.m.): \_\_\_\_\_

COLI-ASP 5000U/m<sup>2</sup>(i.m.): \_\_\_\_\_

6-MP 50mg/m<sup>2</sup>(p.o.): \_\_\_\_\_

**TIT**

**MRD**

**ASP\_LEV**

День  
Неделя

**Дата**

Лейкоциты

нейтрофилы(абс)

тромбоциты

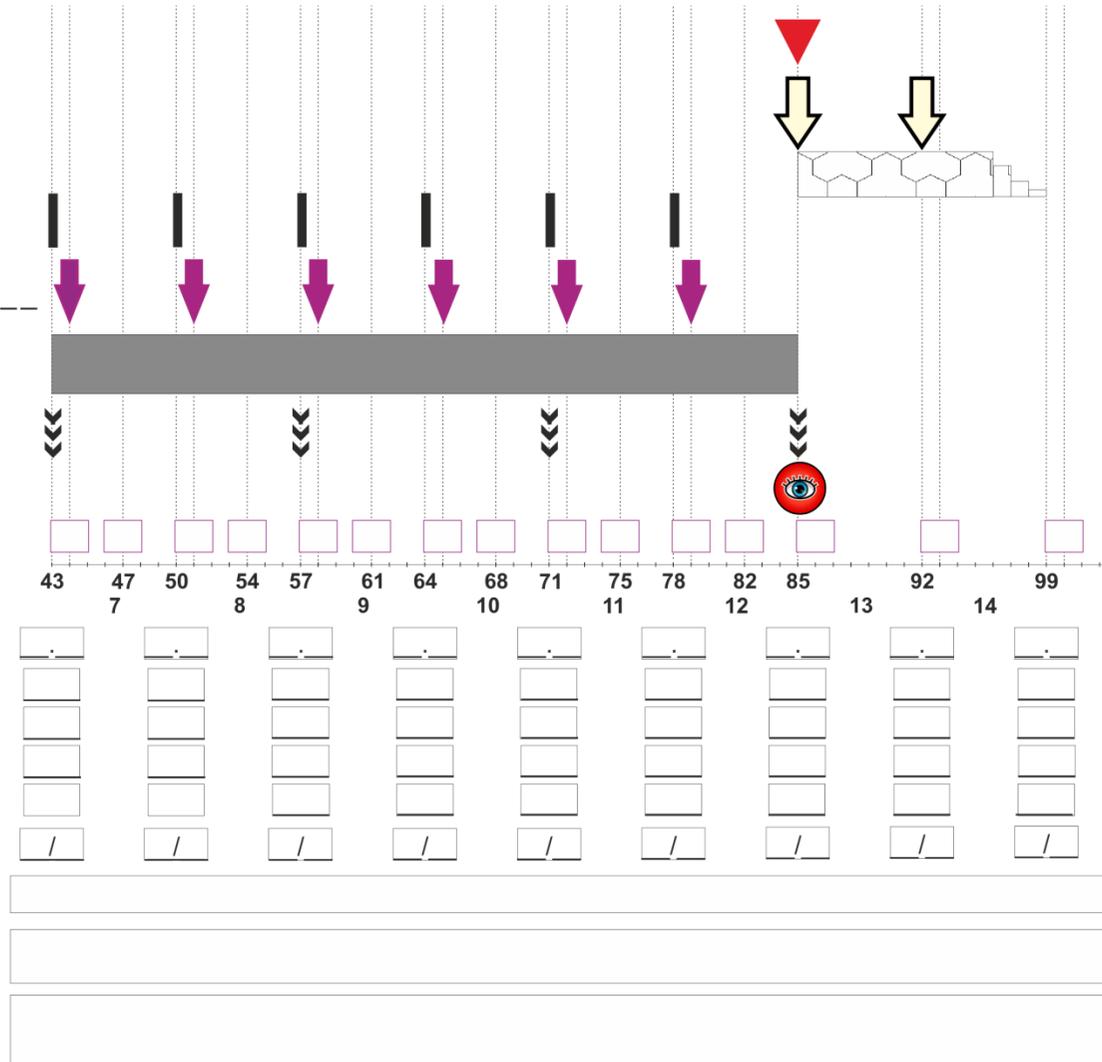
гемоглобин (г/л)

Амилаза/глюкоза

Аллергия/ Панкреатит

Наличие инфекции  
(указать тяжесть, очаги)

Неврологические проблемы:  
(судороги, нейропатии, парезы,  
нарушения сознания)



ИССЛЕДОВАНИЕ ALL-MB 2015 ГРУППА С  
 КОНСОЛИДАЦИЯ II: ВЕТВЬ DEXA

Пациент: \_\_\_\_\_ Д.р.: \_\_\_\_\_. \_\_\_\_\_. \_\_\_\_.

Рост/вес: \_\_\_\_\_ Год: \_\_\_\_\_

DNR 30 mg/m<sup>2</sup>(i.v.): \_\_\_\_\_

VCR 1,5 mg/m<sup>2</sup>(i.v.): \_\_\_\_\_

DEXA 6mg/m<sup>2</sup>(p.o.): \_\_\_\_\_

MTX 30mg/m<sup>2</sup>(i.m.): \_\_\_\_\_

COLI-ASP 5000U/m<sup>2</sup>(i.m.): \_\_\_\_\_

6-MP 50mg/m<sup>2</sup>(p.o.): \_\_\_\_\_

TIT

MRD

ASP\_LEV

День  
Неделя

Дата

Лейкоциты

нейтрофилы(абс)

тромбоциты

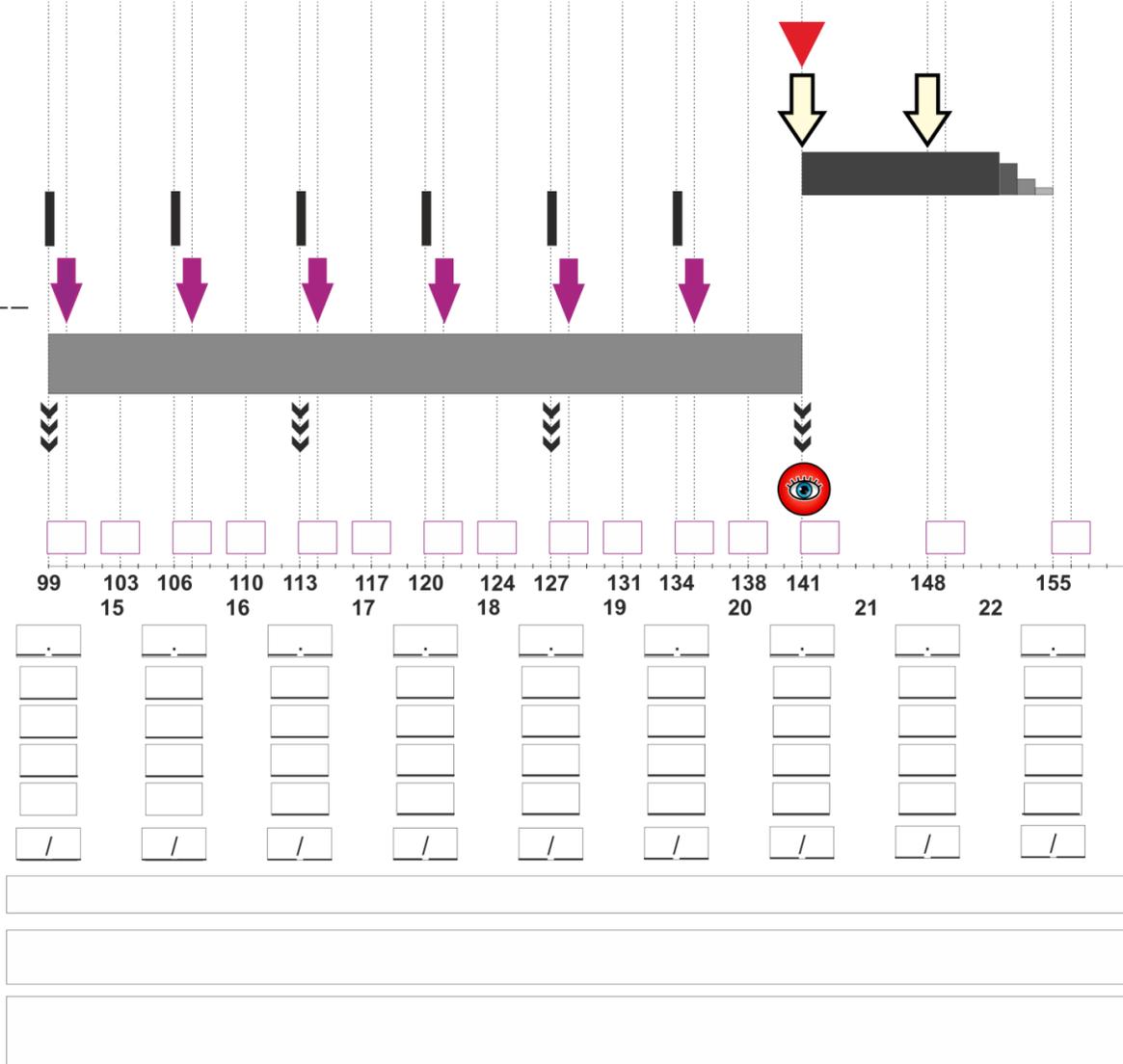
гемоглобин (г/л)

Амилаза/глюкоза

Аллергия/ Панкреатит

Наличие инфекции  
(указать тяжесть, очаги)

Неврологические проблемы:  
(судороги, нейропатии, парезы,  
нарушения сознания)



**ИССЛЕДОВАНИЕ ALL-MB 2015 ГРУППА С**  
**КОНСОЛИДАЦИЯ II: ВЕТВЬ MePred**

Пациент: \_\_\_\_\_ Д.р.: \_\_\_\_\_. \_\_\_\_.

Рост/вес: \_\_\_\_\_ Год: \_\_\_\_\_

**DNR 30 mg/m<sup>2</sup>(i.v.):** \_\_\_\_\_

**VCR 1,5 mg/m<sup>2</sup>(i.v.):** \_\_\_\_\_

**MePred 60 mg/m<sup>2</sup>(p.o.):** \_\_\_\_\_

**MTX 30mg/m<sup>2</sup>(i.m.):** \_\_\_\_\_

**COLI-ASP 5000U/m<sup>2</sup>(i.m.):** \_\_\_\_\_

**6-MP 50mg/m<sup>2</sup>(p.o.):** \_\_\_\_\_

**TIT**

**MRD**

**ASP\_LEV**

День  
Неделя

**Дата**

Лейкоциты

нейтрофилы(абс)

тромбоциты

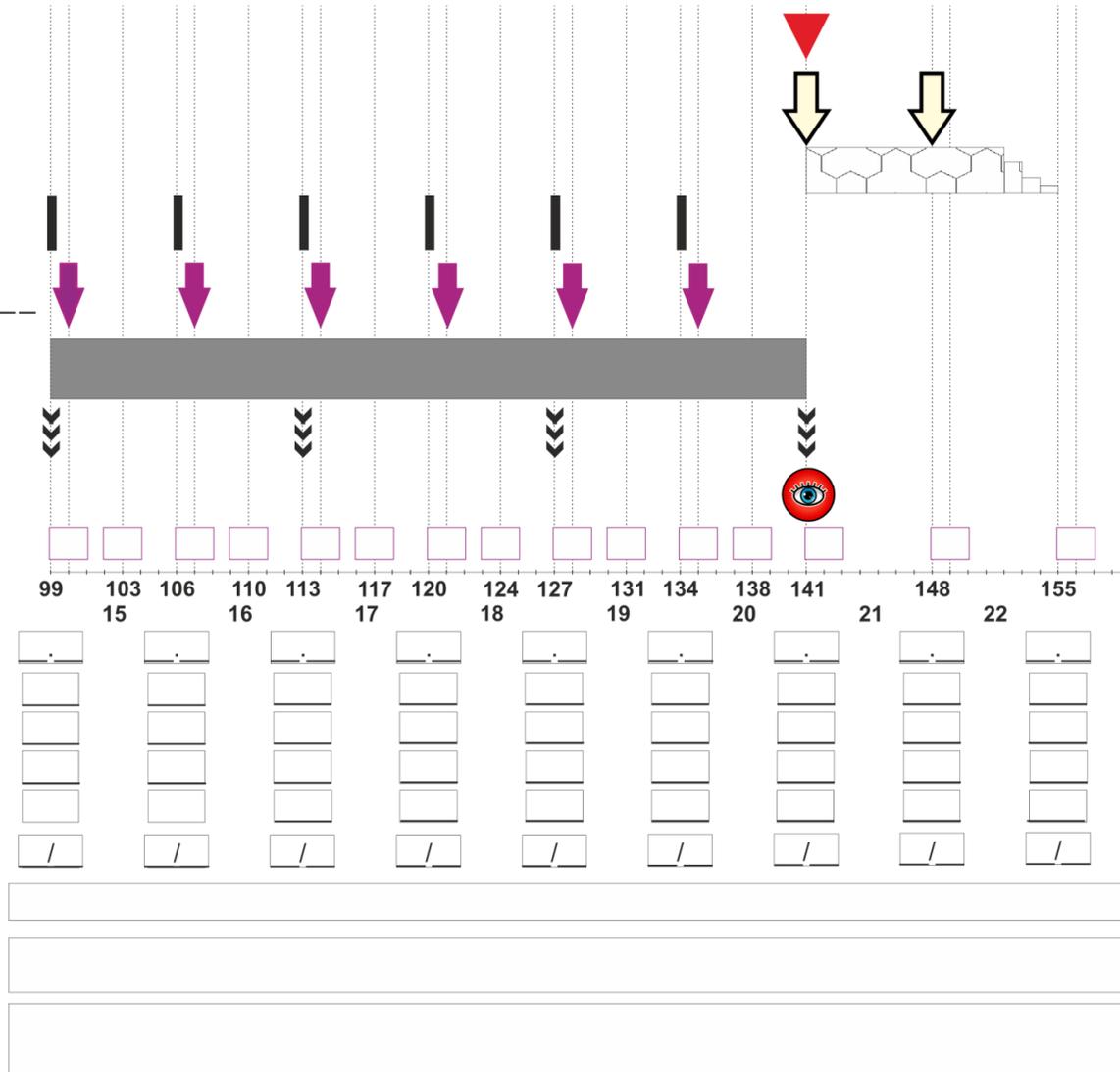
гемоглобин (г/л)

Амилаза/глюкоза

Аллергия/Панкреатит

Наличие инфекции  
(указать тяжесть, очаги)

Неврологические проблемы:  
(судороги, нейропатии, парезы,  
нарушения сознания)



Аллергия/Панкреатит

Наличие инфекции (указать тяжесть, очаги)

Неврологические проблемы: (судороги, нейропатии, парезы, нарушения сознания)

ИССЛЕДОВАНИЕ ALL-MB 2015 ГРУППА С  
 КОНСОЛИДАЦИЯ III: ВЕТВЬ DEXA

Пациент: \_\_\_\_\_ Д.р.: \_\_\_\_\_. \_\_\_\_.

Рост/вес: \_\_\_\_\_ Год: \_\_\_\_\_

DNR 30 mg/m<sup>2</sup>(i.v.): \_\_\_\_\_

VCR 1,5 mg/m<sup>2</sup>(i.v.): \_\_\_\_\_

DEXA 6mg/m<sup>2</sup>(p.o.): \_\_\_\_\_

MTX 30mg/m<sup>2</sup>(i.m.): \_\_\_\_\_

COLI-ASP 5000U/m<sup>2</sup>(i.m.): \_\_\_\_\_

6-MP 50mg/m<sup>2</sup>(p.o.): \_\_\_\_\_

TIT

MRD

ASP\_LEV

День  
Неделя

Дата

Лейкоциты

нейтрофилы(абс)

тромбоциты

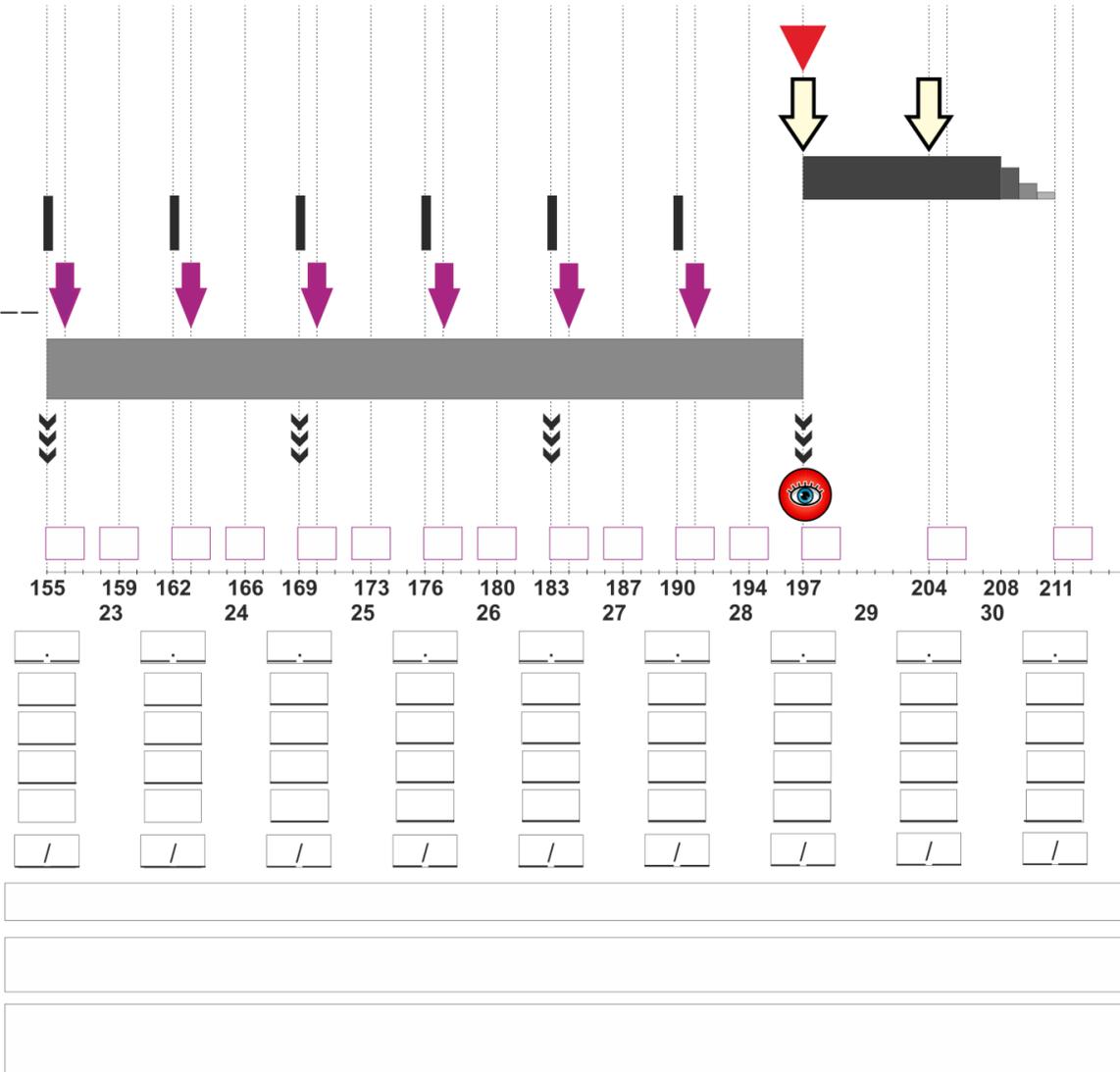
гемоглобин (г/л)

Амилаза/глюкоза

Аллергия/ Панкреатит

Наличие инфекции  
(указать тяжесть, очаги)

Неврологические проблемы:  
(судороги, нейропатии, парезы,  
нарушения сознания)



**ИССЛЕДОВАНИЕ ALL-MB 2015 ГРУППА С**  
**КОНСОЛИДАЦИЯ III: ВЕТВЬ МЕРРЕД**

Пациент: \_\_\_\_\_ Д.р.: \_\_\_\_ . \_\_\_\_ . \_\_\_\_

Рост/вес: \_\_\_\_\_ Год: \_\_\_\_\_

DNR 30 mg/m<sup>2</sup>(i.v.): \_\_\_\_\_

VCR 1,5 mg/m<sup>2</sup>(i.v.): \_\_\_\_\_

MePred 60 mg/m<sup>2</sup>(p.o.): \_\_\_\_\_

MTX 30mg/m<sup>2</sup>(i.m.): \_\_\_\_\_

COLI-ASP 5000U/m<sup>2</sup>(i.m.): \_\_\_\_\_

6-MP 50mg/m<sup>2</sup>(p.o.): \_\_\_\_\_

**TIT**

**MRD**

**ASP\_LEV**

День  
Неделя

**Дата**

Лейкоциты

нейтрофилы(абс)

тромбоциты

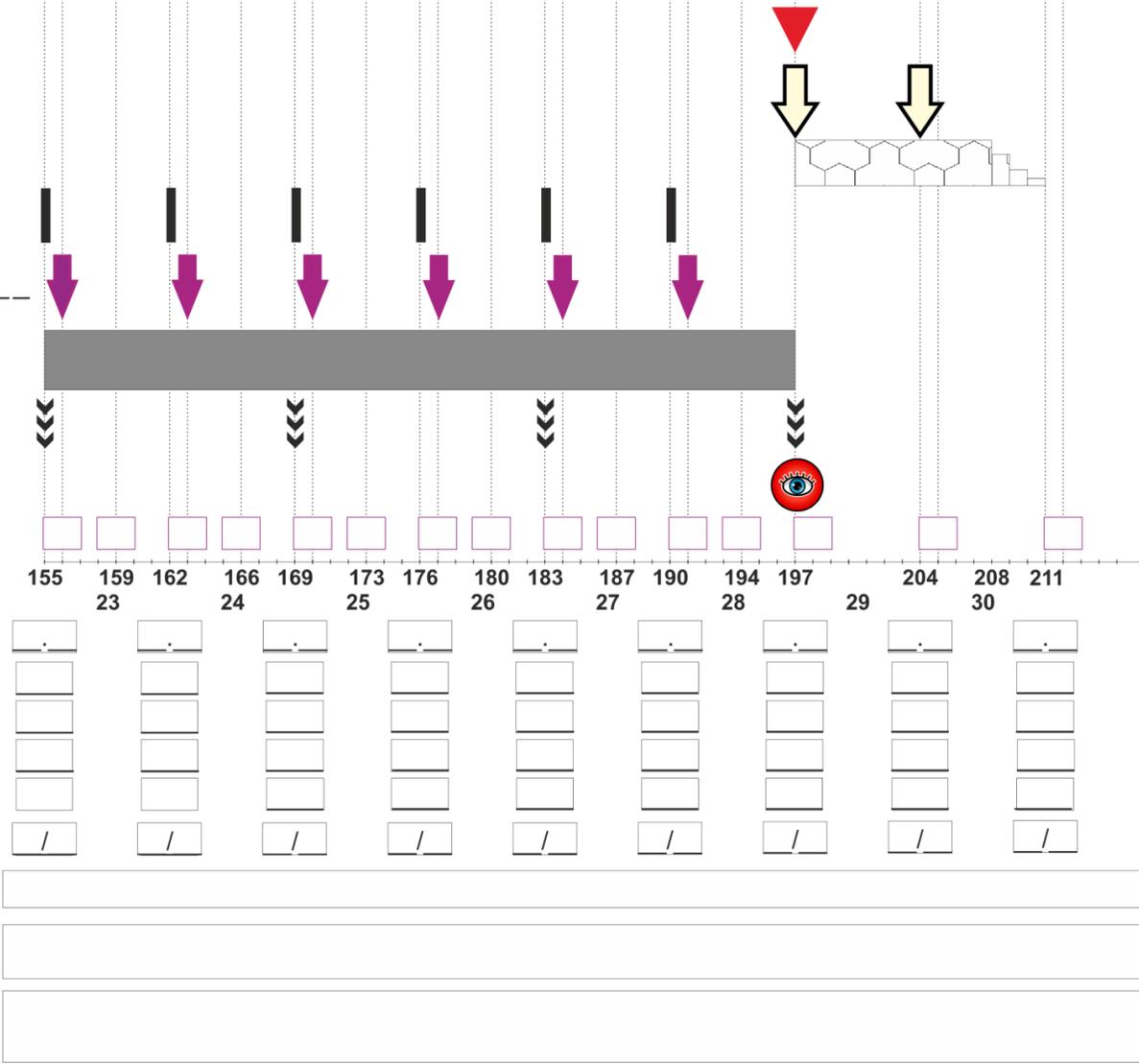
гемоглобин (г/л)

Амилаза/глюкоза

Аллергия/Панкреатит

Наличие инфекции  
(указать тяжесть, очаги)

Неврологические проблемы:  
(судороги, нейропатии, парезы,  
нарушения сознания)



ИССЛЕДОВАНИЕ ALL-MB 2015 ГРУППА С  
 КОНСОЛИДАЦИЯ IV: ВЕТВЬ DEXA

Пациент: \_\_\_\_\_ Д.р.: \_\_\_\_\_. \_\_\_\_.

Рост/вес: \_\_\_\_\_ Год: \_\_\_\_\_

DNR 30 mg/m<sup>2</sup>(i.v.): \_\_\_\_\_

VCR 1,5 mg/m<sup>2</sup>(i.v.): \_\_\_\_\_

DEXA 6mg/m<sup>2</sup>(p.o.): \_\_\_\_\_

MTX 30mg/m<sup>2</sup>(i.m.): \_\_\_\_\_

COLI-ASP 5000U/m<sup>2</sup>(i.m.): \_\_\_\_\_

6-MP 50mg/m<sup>2</sup>(p.o.): \_\_\_\_\_

TIT

MRD

ASP\_LEV

День

Неделя

Дата

Лейкоциты

нейтрофилы(абс)

тромбоциты

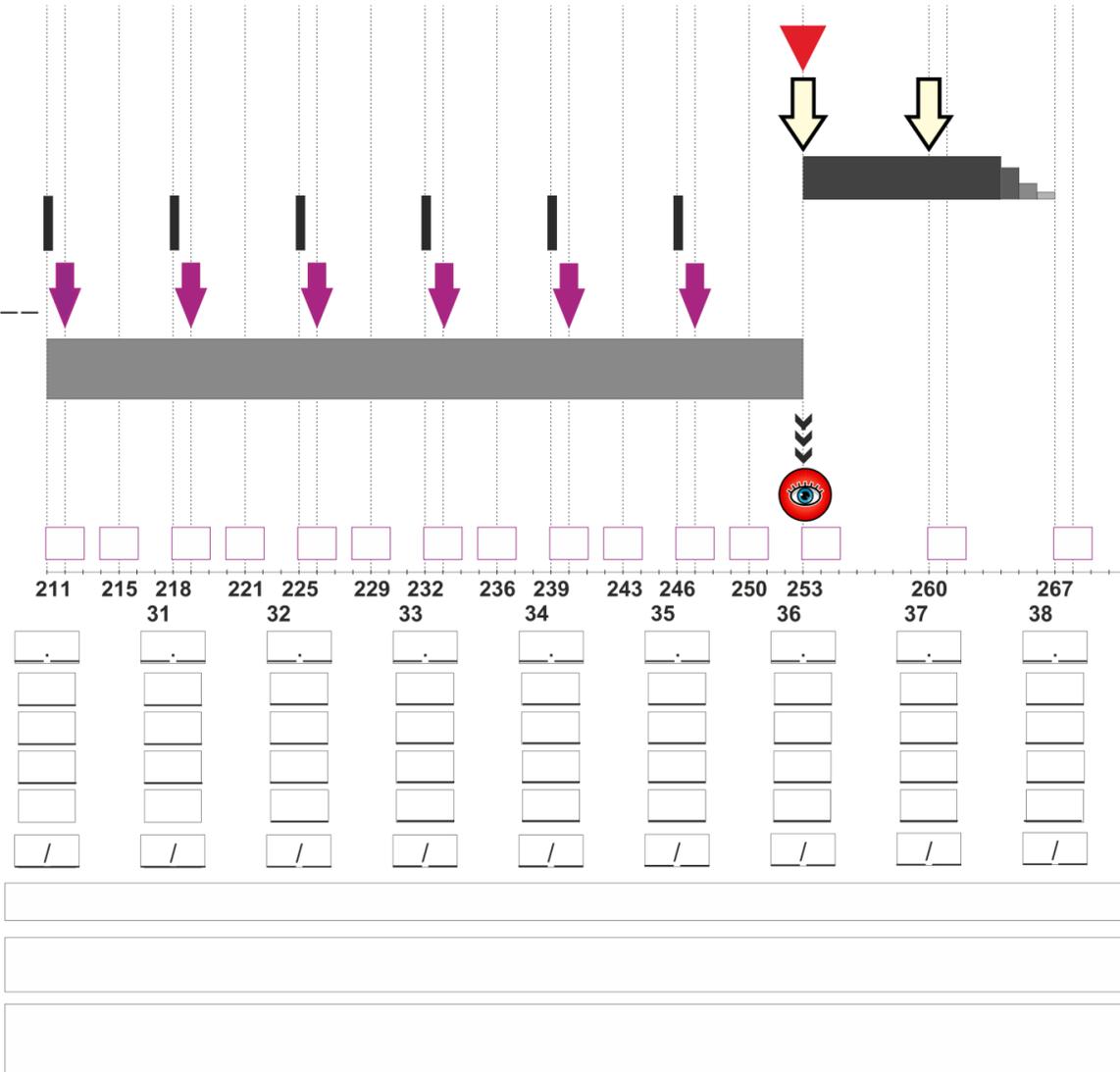
гемоглобин (г/л)

Амилаза/глюкоза

Аллергия/ Панкреатит

Наличие инфекции  
(указать тяжесть, очаги)

Неврологические проблемы:  
(судороги, нейропатии, парезы,  
нарушения сознания)



Аллергия/ Панкреатит

Наличие инфекции  
(указать тяжесть, очаги)

Неврологические проблемы:  
(судороги, нейропатии, парезы,  
нарушения сознания)

**ИССЛЕДОВАНИЕ ALL-MB 2015 ГРУППА С**  
**КОНСОЛИДАЦИЯ IV: ВЕТЬ МЕPRED**

Пациент: \_\_\_\_\_ Д.р.: \_\_\_\_ . \_\_\_\_ . \_\_\_\_

Рост/вес: \_\_\_\_\_ Год: \_\_\_\_\_

DNR 30 mg/m<sup>2</sup>(i.v.): \_\_\_\_\_

VCR 1,5 mg/m<sup>2</sup>(i.v.): \_\_\_\_\_

MePred 60 mg/m<sup>2</sup>(p.o.): \_\_\_\_\_

MTX 30mg/m<sup>2</sup>(i.m.): \_\_\_\_\_

COLI-ASP 5000U/m<sup>2</sup>(i.m.): \_\_\_\_\_

6-MP 50mg/m<sup>2</sup>(p.o.): \_\_\_\_\_

**TIT**

**MRD**

**ASP\_LEV**

День

Неделя

Дата

Лейкоциты

нейтрофилы(абс)

тромбоциты

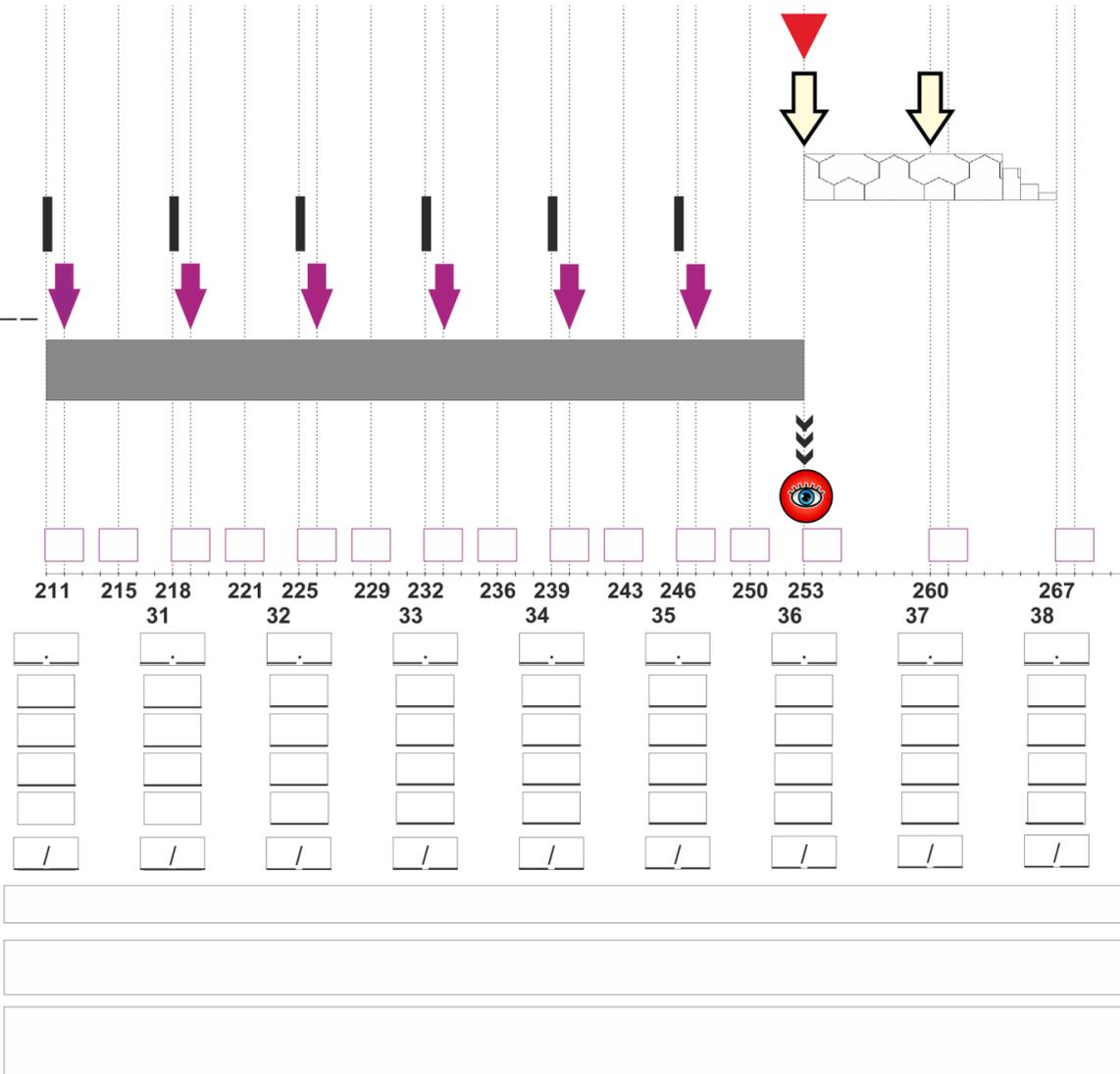
гемоглобин (г/л)

Амилаза/глюкоза

Аллергия/ Панкреатит

Наличие инфекции  
(указать тяжесть, очаги)

Неврологические проблемы:  
(судороги, нейропатии, парезы,  
нарушения сознания)



ИССЛЕДОВАНИЕ ALL-MB 2015 ГРУППА С  
 КОНСОЛИДАЦИЯ V: ВЕТВЬ DEXA

Пациент: \_\_\_\_\_ Д.р.: \_\_\_\_\_. \_\_\_\_.

Рост/вес: \_\_\_\_\_ Год: \_\_\_\_\_

DNR 30 mg/m<sup>2</sup>(i.v.): \_\_\_\_\_

VCR 1,5 mg/m<sup>2</sup>(i.v.): \_\_\_\_\_

DEXA 6mg/m<sup>2</sup>(p.o.): \_\_\_\_\_

MTX 30mg/m<sup>2</sup>(i.m.): \_\_\_\_\_

COLI-ASP 5000U/m<sup>2</sup>(i.m.): \_\_\_\_\_

6-MP 50mg/m<sup>2</sup>(p.o.): \_\_\_\_\_

TIT

MRD

ASP\_LEV

День

Неделя

Дата

Лейкоциты

нейтрофилы(абс)

тромбоциты

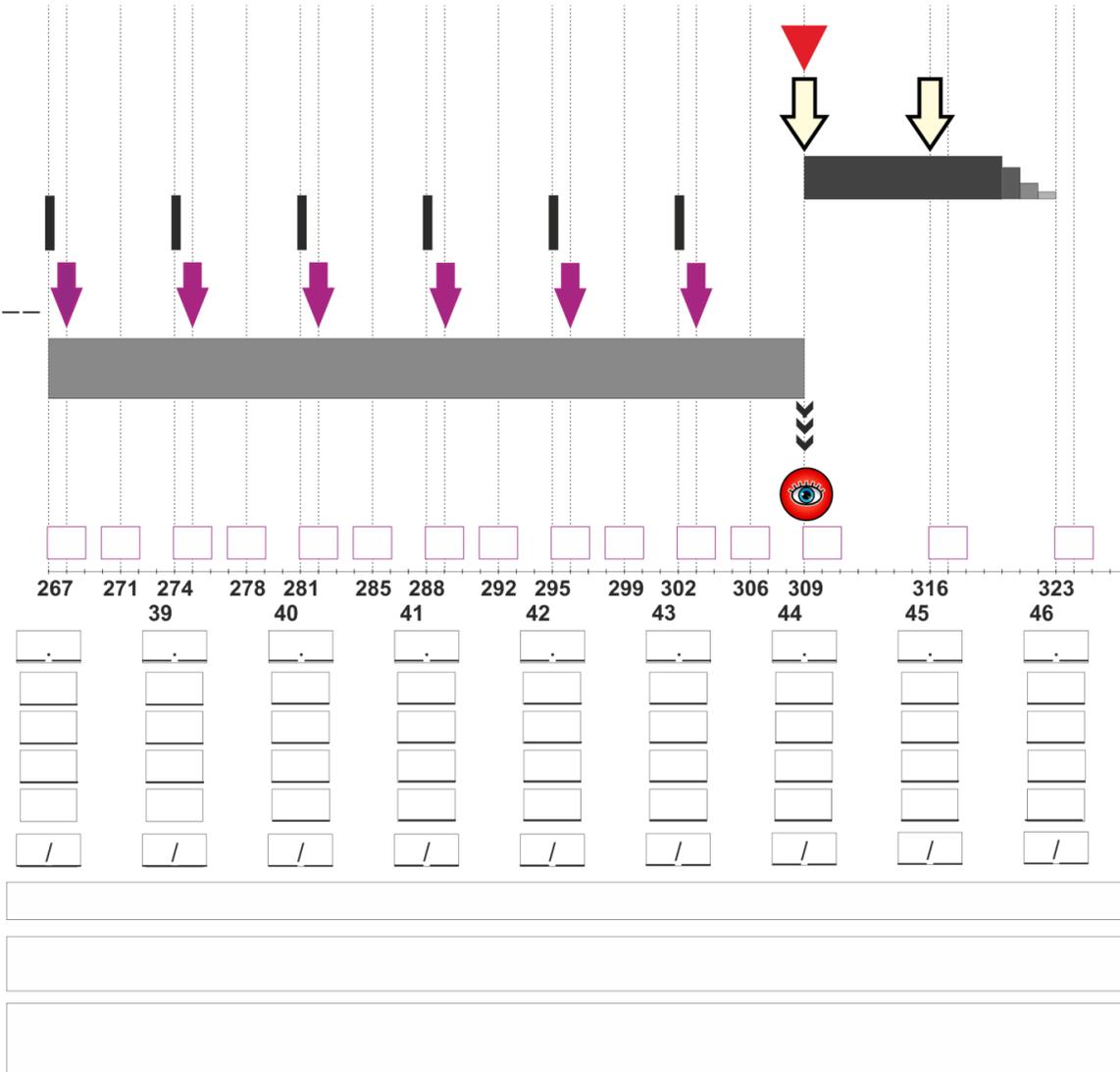
гемоглобин (г/л)

Амилаза/глюкоза

Аллергия/ Панкреатит

Наличие инфекции  
 (указать тяжесть, очаги)

Неврологические проблемы:  
 (судороги, нейропатии, парезы,  
 нарушения сознания)



**ИССЛЕДОВАНИЕ ALL-MB 2015 ГРУППА С**  
**КОНСОЛИДАЦИЯ V: ВЕТВЬ MePRED**

Пациент: \_\_\_\_\_ Д.р.: \_\_\_\_ . \_\_\_\_ . \_\_\_\_

Рост/вес: \_\_\_\_\_ Год: \_\_\_\_\_

DNR 30 mg/m<sup>2</sup>(i.v.): \_\_\_\_\_

VCR 1,5 mg/m<sup>2</sup>(i.v.): \_\_\_\_\_

MePred 60 mg/m<sup>2</sup>(p.o.): \_\_\_\_\_

MTX 30mg/m<sup>2</sup>(i.m.): \_\_\_\_\_

COLI-ASP 5000U/m<sup>2</sup>(i.m.): \_\_\_\_\_

6-MP 50mg/m<sup>2</sup>(p.o.): \_\_\_\_\_

**TIT**

**MRD**

**ASP\_LEV**

День  
Неделя

**Дата**

Лейкоциты

нейтрофилы(абс)

тромбоциты

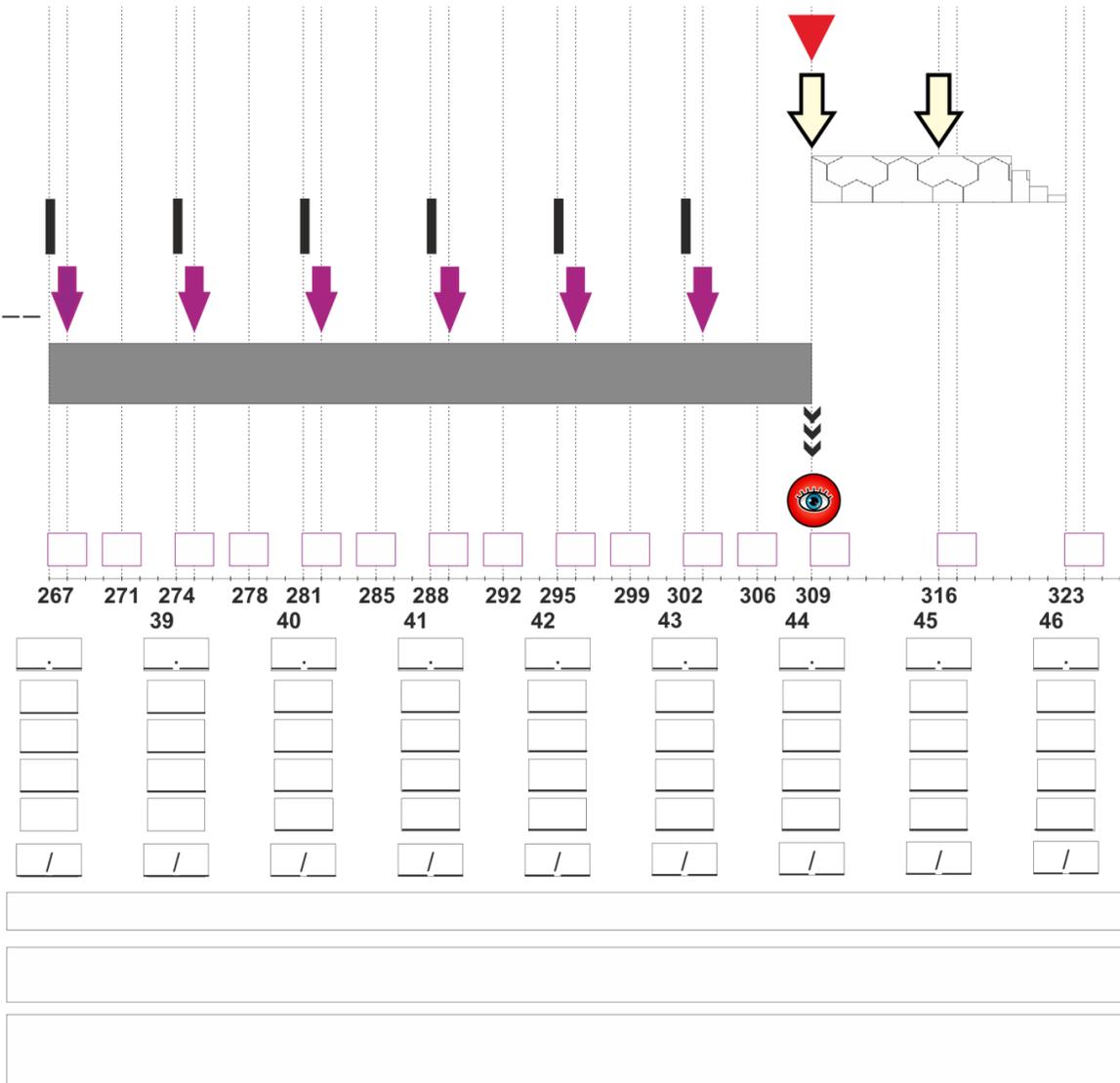
гемоглобин (г/л)

Амилаза/глюкоза

Аллергия/Панкреатит

Наличие инфекции  
(указать тяжесть, очаги)

Неврологические проблемы:  
(судороги, нейропатии, парезы,  
нарушения сознания)



**ИССЛЕДОВАНИЕ ALL-MB 2015 ГРУППА С**  
**КОНСОЛИДАЦИЯ VI: ВЕТВЬ DEXA**

Пациент: \_\_\_\_\_ Д.р.: \_\_\_\_ . \_\_\_\_ . \_\_\_\_

Рост/вес: \_\_\_\_\_ Год: \_\_\_\_\_

VCR 1,5 mg/m<sup>2</sup>(i.v.): \_\_\_\_\_

DEXA 6mg/m<sup>2</sup>(p.o.): \_\_\_\_\_

MTX 30mg/m<sup>2</sup>(i.m.): \_\_\_\_\_

COLI-ASP 5000U/m<sup>2</sup>(i.m.): \_\_\_\_\_

6-MP 50mg/m<sup>2</sup>(p.o.): \_\_\_\_\_

**TIT**

**MRD**

**ASP\_LEV**

День  
Неделя

**Дата**

Лейкоциты

нейтрофилы(абс)

тромбоциты

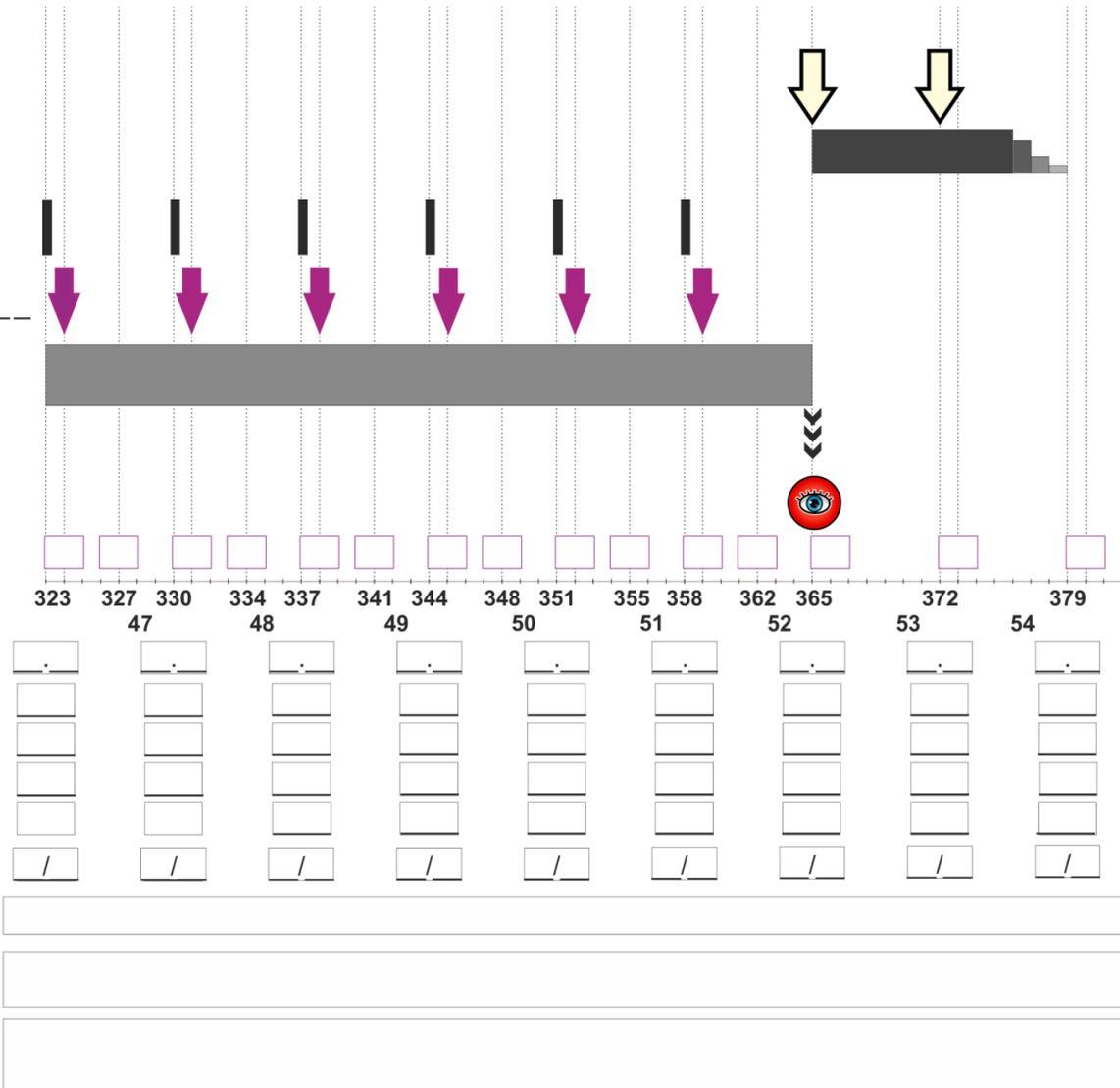
гемоглобин (г/л)

Амилаза/глюкоза

Аллергия/Панкреатит

Наличие инфекции  
(указать тяжесть, очаги)

Неврологические проблемы:  
(судороги, нейропатии, парезы,  
нарушения сознания)



**ИССЛЕДОВАНИЕ ALL-MB 2015 ГРУППА С**  
**КОНСОЛИДАЦИЯ VI: ВЕТВЬ MePRED**

Пациент: \_\_\_\_\_ Д.р.: \_\_\_\_ . \_\_\_\_ . \_\_\_\_

Рост/вес: \_\_\_\_\_ Год: \_\_\_\_\_

VCR 1,5 mg/m<sup>2</sup>(i.v.): \_\_\_\_\_

MePred 60 mg/m<sup>2</sup>(p.o.): \_\_\_\_\_

MTX 30mg/m<sup>2</sup>(i.m.): \_\_\_\_\_

COLI-ASP 5000U/m<sup>2</sup>(i.m.): \_\_\_\_\_

6-MP 50mg/m<sup>2</sup>(p.o.): \_\_\_\_\_

**TIT**

**MRD**

**ASP\_LEV**

День  
Неделя

**Дата**

Лейкоциты

нейтрофилы(абс)

тромбоциты

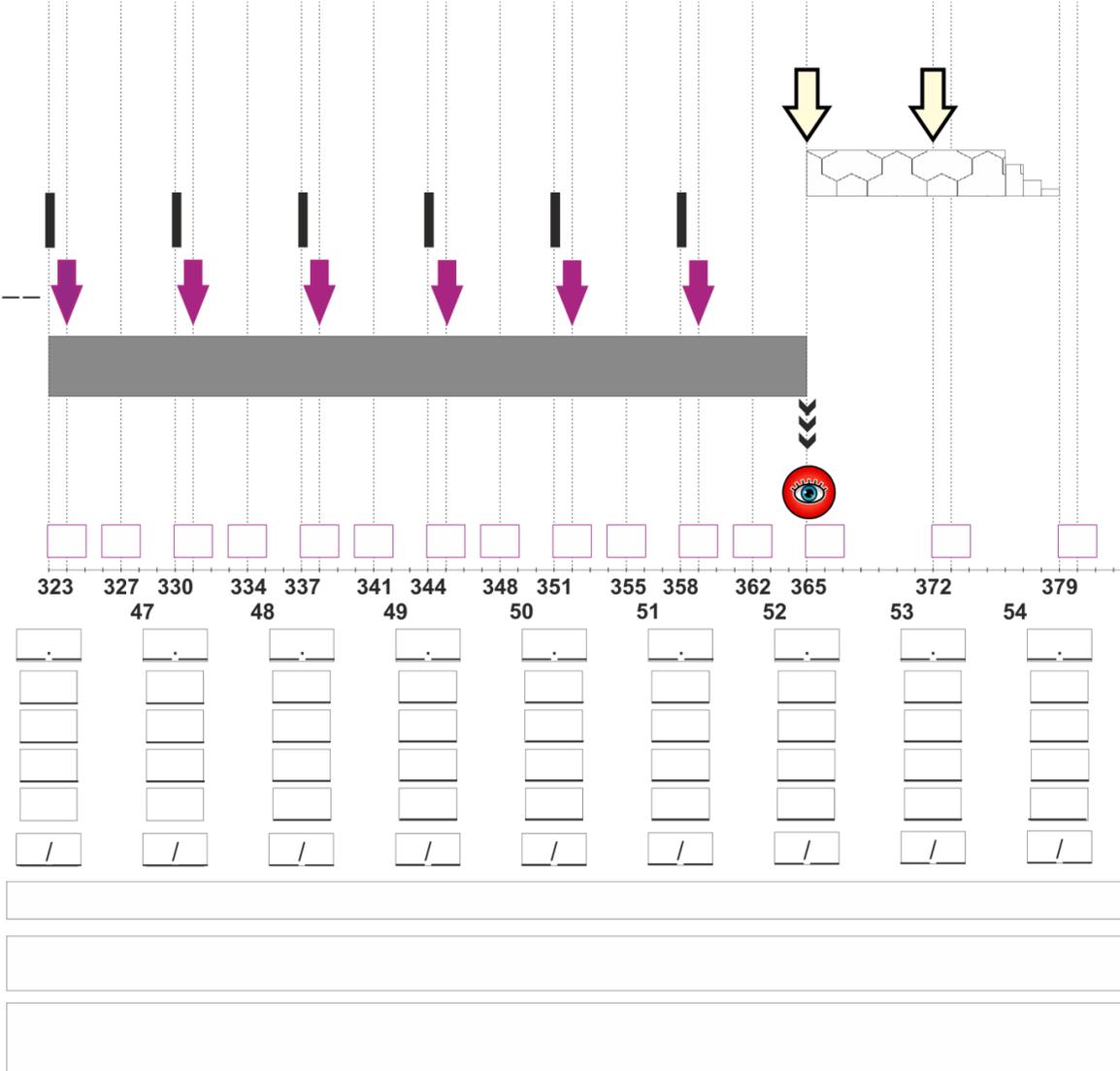
гемоглобин (г/л)

Амилаза/глюкоза

Аллергия/Панкреатит

Наличие инфекции  
(указать тяжесть, очаги)

Неврологические проблемы:  
(судороги, нейропатии, парезы,  
нарушения сознания)



**Група С CNS III**

**ИССЛЕДОВАНИЕ ALL-MB 2015. ГРУППА С**  
**CNS3.ИНДУКЦИЯ РЕМИССИИ**

Пациент: \_\_\_\_\_ Д.р.: \_\_\_\_\_.  
 Клиника: \_\_\_\_\_ Год: \_\_\_\_\_

PEG 1000 U/m<sup>2</sup>(i.v.): \_\_\_\_\_

DNR 45 mg/m<sup>2</sup>(i.v.): \_\_\_\_\_

VCR 1,5 mg/m<sup>2</sup>(i.v.): \_\_\_\_\_

DEXA 6 mg/m<sup>2</sup>(p.o.): \_\_\_\_\_

TIT

ASP\_LEV

MRD

BMP

День

Дата

Лейкоциты

нейтрофилы(абс)

тромбоциты

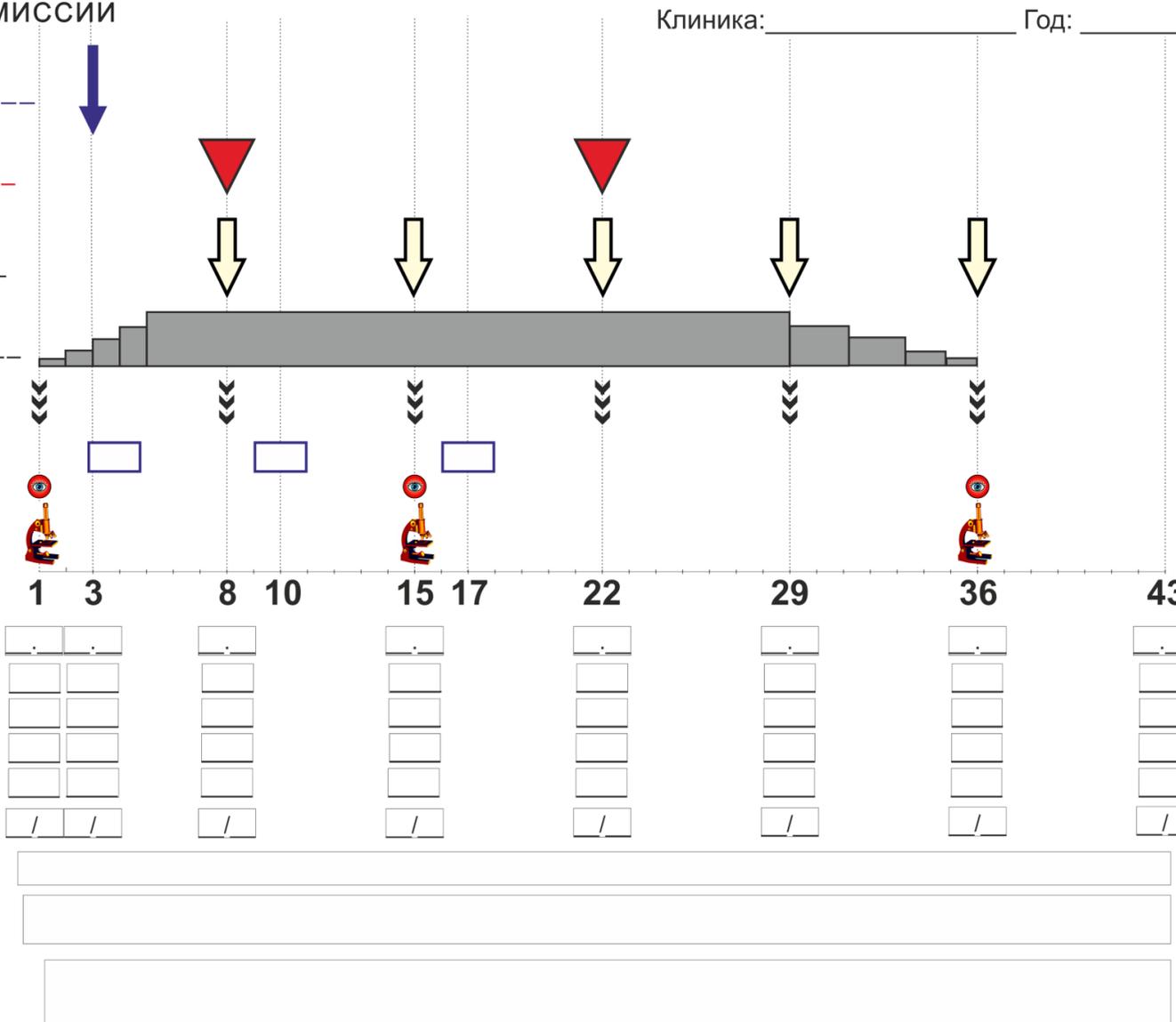
гемоглобин (г/л)

Амилаза/глюкоза

Геморрагии

Наличие инфекции  
(указать тяжесть, очаги)

Неврологические проблемы:  
(судороги, нейропатии, парезы,  
нарушения сознания)



ИССЛЕДОВАНИЕ ALL-MB 2015 ГРУППА С  
CNS3. Консолидация I

Пациент: \_\_\_\_\_ Д.р.: \_\_\_\_\_. \_\_\_\_\_. \_\_\_\_\_.  
Клиника: \_\_\_\_\_ Год: \_\_\_\_\_

DNR 30 mg/m<sup>2</sup>(i.v.): \_\_\_\_\_

VCR 1,5 mg/m<sup>2</sup>(i.v.): \_\_\_\_\_

DEXA 6mg/m<sup>2</sup>(p.o.): \_\_\_\_\_

MTX 30mg/m<sup>2</sup>(i.m.): \_\_\_\_\_

COLI-ASP 5000U/m<sup>2</sup>(i.m.): \_\_\_\_\_

6-MP 50mg/m<sup>2</sup>(p.o.): \_\_\_\_\_

TIT

MRD

ASP\_LEV

День  
Неделя

Дата

Лейкоциты

нейтрофилы(абс)

тромбоциты

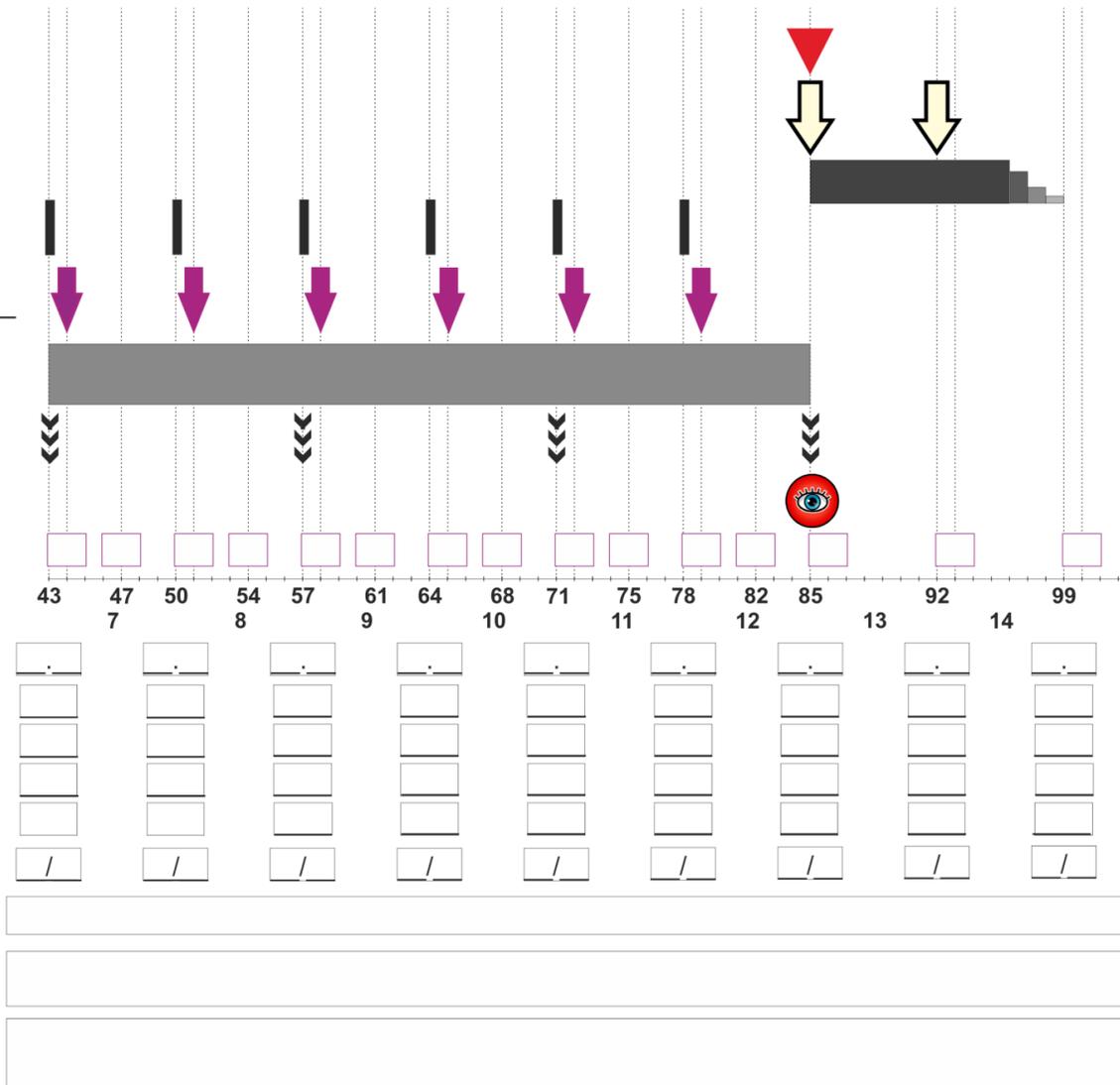
гемоглобин (г/л)

Амилаза/глюкоза

Аллергия/ Панкреатит

Наличие инфекции  
(указать тяжесть, очаги)

Неврологические проблемы:  
(судороги, нейропатии, парезы,  
нарушения сознания)



ИССЛЕДОВАНИЕ ALL-MB 2015 ГРУППА С  
CNS3.Консолидация II

Пациент: \_\_\_\_\_ Д.р.: \_\_\_\_\_.  
Рост/вес: \_\_\_\_\_ Год: \_\_\_\_\_

DNR 30 mg/m<sup>2</sup>(i.v.): \_\_\_\_\_

VCR 1,5 mg/m<sup>2</sup>(i.v.): \_\_\_\_\_

DEXA 6mg/m<sup>2</sup>(p.o.): \_\_\_\_\_

MTX 30mg/m<sup>2</sup>(i.m.): \_\_\_\_\_

COLI-ASP 5000U/m<sup>2</sup>(i.m.): \_\_\_\_\_

6-MP 50mg/m<sup>2</sup>(p.o.): \_\_\_\_\_

TIT

MRD

ASP\_LEV

День

Неделя

Дата

Лейкоциты

нейтрофилы(абс)

тромбоциты

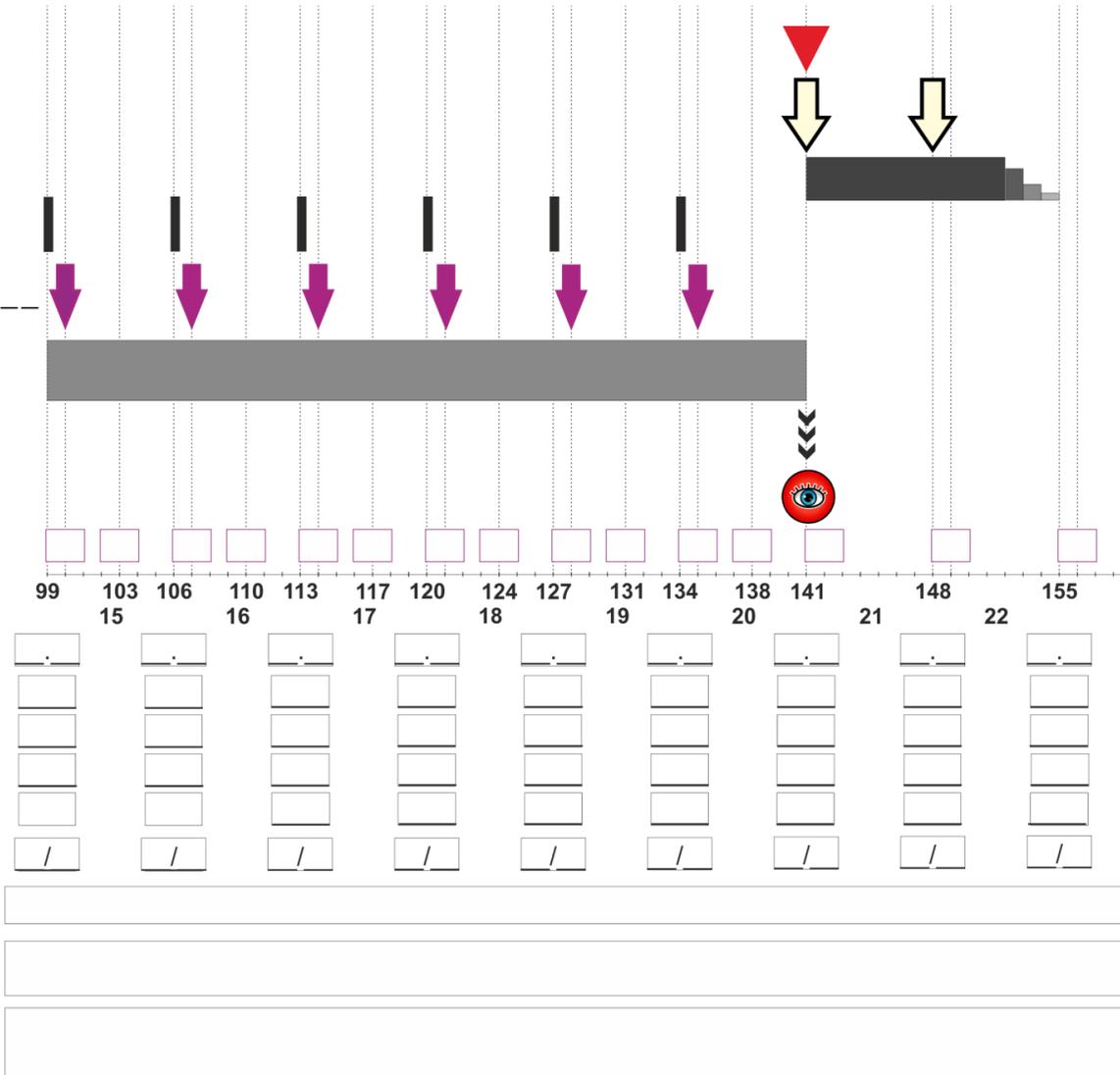
гемоглобин (г/л)

Амилаза/глюкоза

Аллергия/ Панкреатит

Наличие инфекции  
(указать тяжесть, очаги)

Неврологические проблемы:  
(судороги, нейропатии, парезы,  
нарушения сознания)



ИССЛЕДОВАНИЕ ALL-MB 2015. ГРУППА С  
 CNS3.Консолидация III

Пациент: \_\_\_\_\_ Д.р.: \_\_\_\_\_.  
 Рост/вес: \_\_\_\_\_ Год: \_\_\_\_\_

- DNR 30 mg/m<sup>2</sup>(i.v.): \_\_\_\_\_
- VCR 1,5 mg/m<sup>2</sup>(i.v.): \_\_\_\_\_
- DEXA 6mg/m<sup>2</sup>(p.o.): \_\_\_\_\_
- MTX 30mg/m<sup>2</sup>(i.m.): \_\_\_\_\_
- COLI-ASP 5000U/m<sup>2</sup>(i.m.): \_\_\_\_\_
- 6-MP 50mg/m<sup>2</sup>(p.o.): \_\_\_\_\_

TIT  
 MRD  
 ASP\_LEV

День  
 Неделя

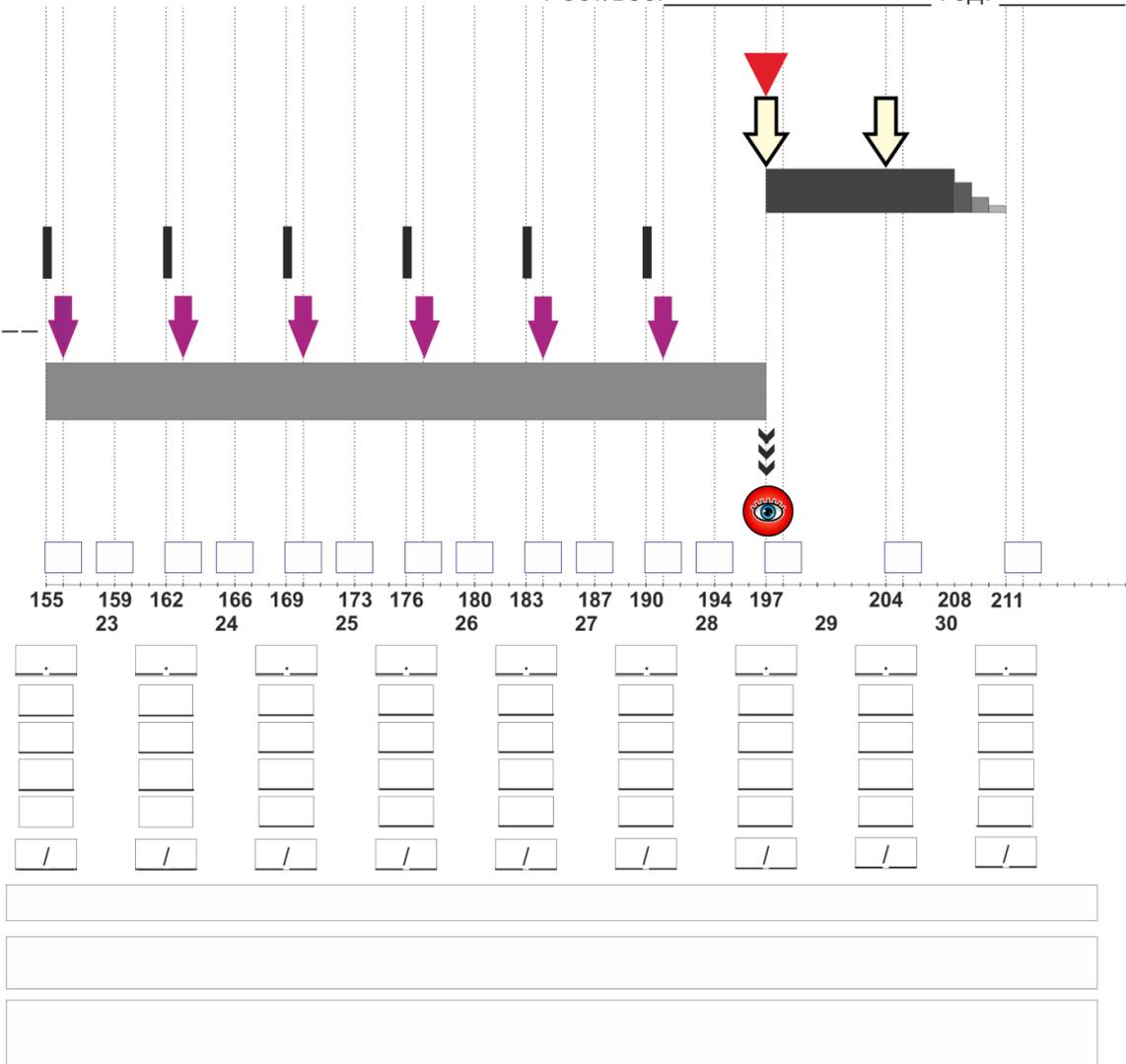
Дата

- Лейкоциты
- нейтрофилы(абс)
- тромбоциты
- гемоглобин (г/л)
- Амилаза/глюкоза

Аллергия/Панкреатит

Наличие инфекции  
 (указать тяжесть, очаги)

Неврологические проблемы:  
 (судороги, нейропатии, парезы,  
 нарушения сознания)



**ИССЛЕДОВАНИЕ ALL-MB 2015 ГРУППА С**  
**CNS3.Консолидация IV**

Пациент: \_\_\_\_\_ Д.р.: \_\_\_\_\_.\_\_\_\_\_  
 Рост/вес: \_\_\_\_\_ Год: \_\_\_\_\_

**КРАНИАЛЬНОЕ ОБЛУЧЕНИЕ**

DNR 30 mg/m<sup>2</sup>(i.v.): \_\_\_\_\_

VCR 1,5 mg/m<sup>2</sup>(i.v.): \_\_\_\_\_

DEXA 6mg/m<sup>2</sup>(p.o.): \_\_\_\_\_

MTX 30mg/m<sup>2</sup>(i.m.): \_\_\_\_\_

COLI-ASP 5000U/m<sup>2</sup>(i.m.): \_\_\_\_\_

6-MP 50mg/m<sup>2</sup>(p.o.): \_\_\_\_\_

**TIT**  
**MRD**

**ASP\_LEV**

День

Неделя

Дата

Лейкоциты

нейтрофилы(абс)

тромбоциты

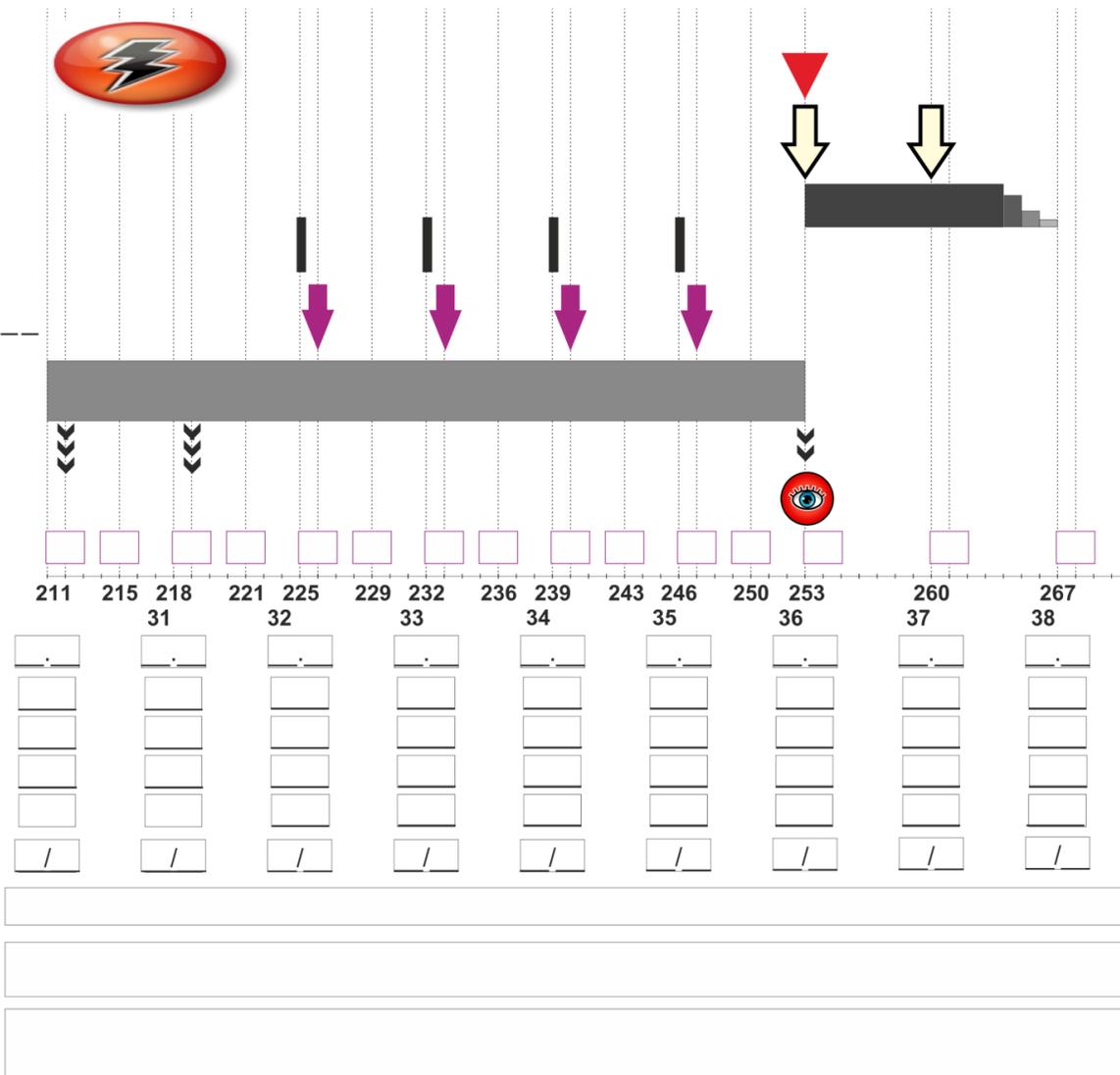
гемоглобин (г/л)

Амилаза/глюкоза

Аллергия/ Панкреатит

Наличие инфекции  
 (указать тяжесть, очаги)

Неврологические проблемы:  
 (судороги, нейропатии, парезы,  
 нарушения сознания)



Аллергия/ Панкреатит	
Наличие инфекции (указать тяжесть, очаги)	
Неврологические проблемы: (судороги, нейропатии, парезы, нарушения сознания)	

**ИССЛЕДОВАНИЕ ALL-MB 2015 ГРУППА С**  
**CNS3.КОНСОЛИДАЦИЯ V**

Пациент: \_\_\_\_\_ Д.р.: \_\_\_\_ . \_\_\_\_ . \_\_\_\_

Рост/вес: \_\_\_\_\_ Год: \_\_\_\_\_

DNR 30 mg/m<sup>2</sup>(i.v.): \_\_\_\_\_

VCR 1,5 mg/m<sup>2</sup>(i.v.): \_\_\_\_\_

DEXA 6mg/m<sup>2</sup>(p.o.): \_\_\_\_\_

MTX 30mg/m<sup>2</sup>(i.m.): \_\_\_\_\_

COLI-ASP 5000U/m<sup>2</sup>(i.m.): \_\_\_\_\_

6-MP 50mg/m<sup>2</sup>(p.o.): \_\_\_\_\_

**TIT**

**MRD**

**ASP\_LEV**

День  
Неделя

**Дата**

Лейкоциты

нейтрофилы(абс)

тромбоциты

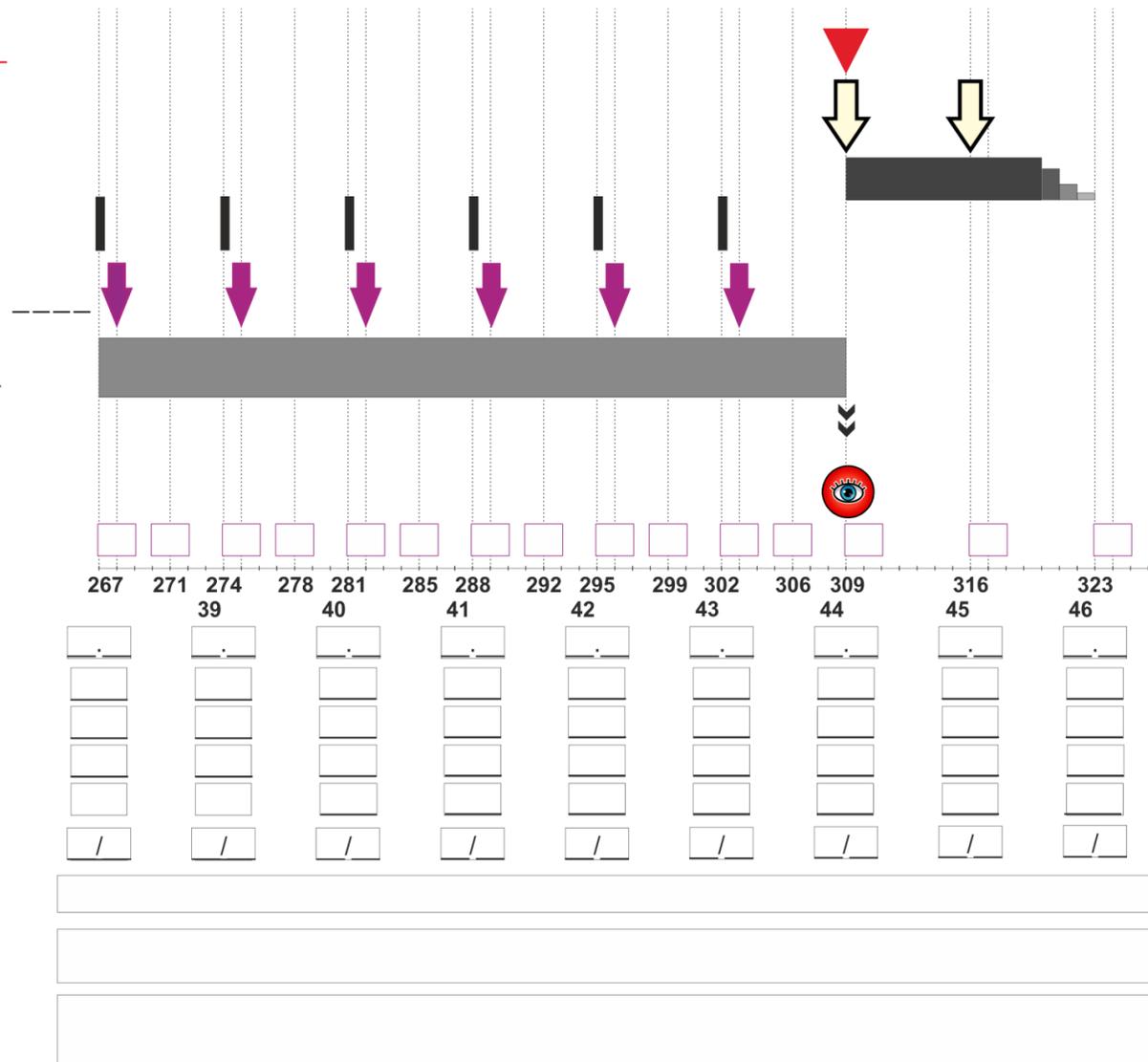
гемоглобин (г/л)

Амилаза/глюкоза

Аллергия/ Панкреатит

Наличие инфекции  
(указать тяжесть, очаги)

Неврологические проблемы:  
(судороги, нейропатии, парезы,  
нарушения сознания)



**ИССЛЕДОВАНИЕ ALL-MB 2015 ГРУППА С**  
**CNS3.Консолидация VI**

Пациент: \_\_\_\_\_ Д.р.: \_\_\_\_ . \_\_\_\_ . \_\_\_\_

Рост/вес: \_\_\_\_\_ Год: \_\_\_\_\_

VCR 1,5 mg/m<sup>2</sup>(i.v.): \_\_\_\_\_

DEXA 6mg/m<sup>2</sup>(p.o.): \_\_\_\_\_

MTX 30mg/m<sup>2</sup>(i.m.): \_\_\_\_\_

COLI-ASP 5000U/m<sup>2</sup>(i.m.): \_\_\_\_\_

6-MP 50mg/m<sup>2</sup>(p.o.): \_\_\_\_\_

**TIT**

**MRD**

**ASP\_LEV**

День  
Неделя

**Дата**

Лейкоциты

нейтрофилы(абс)

тромбоциты

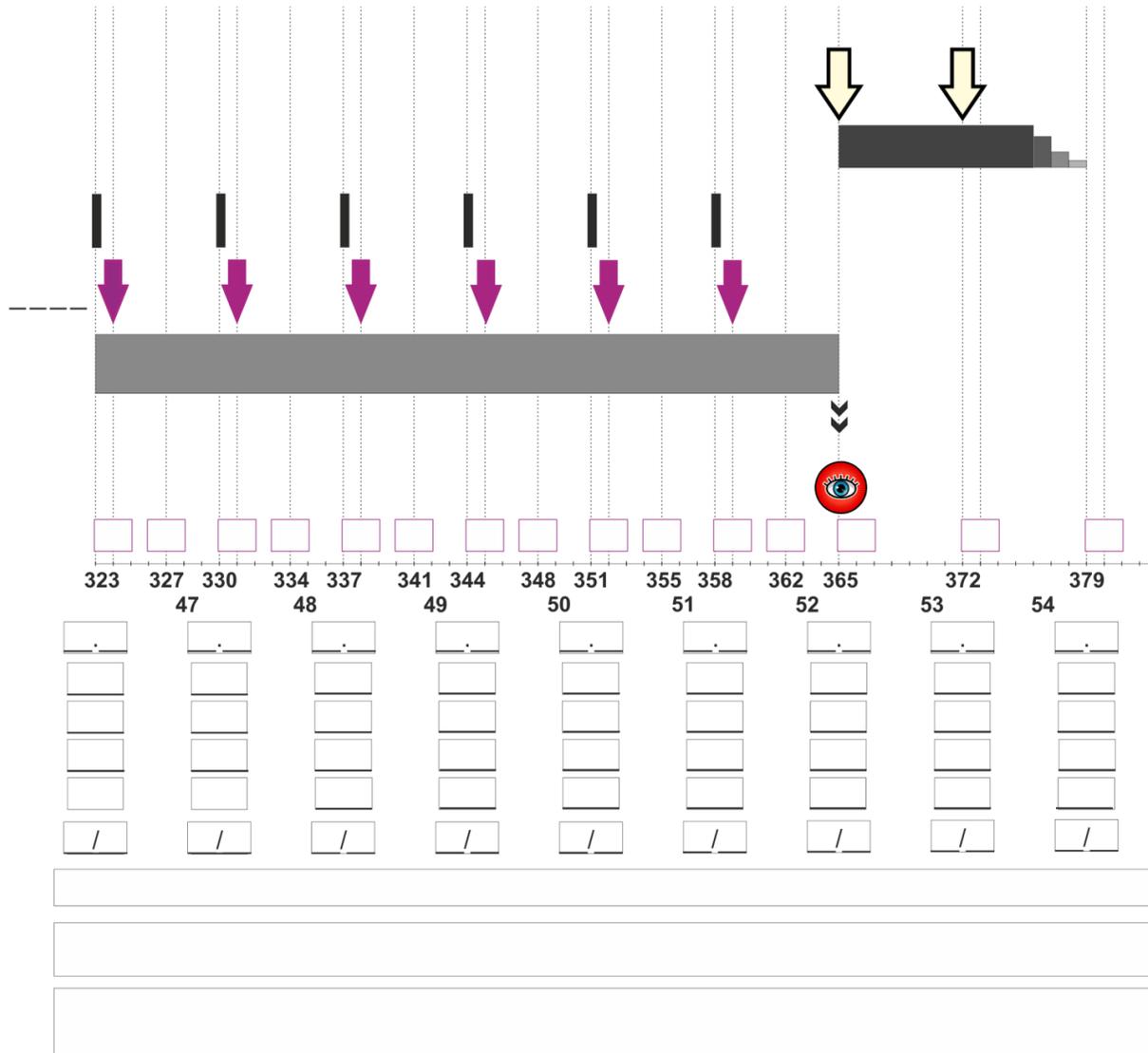
гемоглобин (г/л)

Амилаза/глюкоза

Аллергия/ Панкреатит

Наличие инфекции  
(указать тяжесть, очаги)

Неврологические проблемы:  
(судороги, нейропатии, парезы,  
нарушения сознания)



## Группа D1

ИССЛЕДОВАНИЕ ALL-MB 2015. ГРУППА D1  
ИНДУКЦИЯ РЕМИССИИ

Пациент: \_\_\_\_\_ Д.р.: \_\_\_\_\_.\_\_\_\_\_.\_\_\_\_\_  
Клиника: \_\_\_\_\_ Год: \_\_\_\_\_

PEG 1000 U/m<sup>2</sup>(i.v.): \_\_\_\_\_

DNR 45 mg/m<sup>2</sup>(i.v.): \_\_\_\_\_

VCR 1,5 mg/m<sup>2</sup>(i.v.): \_\_\_\_\_

DEXA 6 mg/m<sup>2</sup>(p.o.): \_\_\_\_\_

TIT  
ASP\_LEV

MRD  
BMP

День

Дата

Лейкоциты

нейтрофилы(абс)

тромбоциты

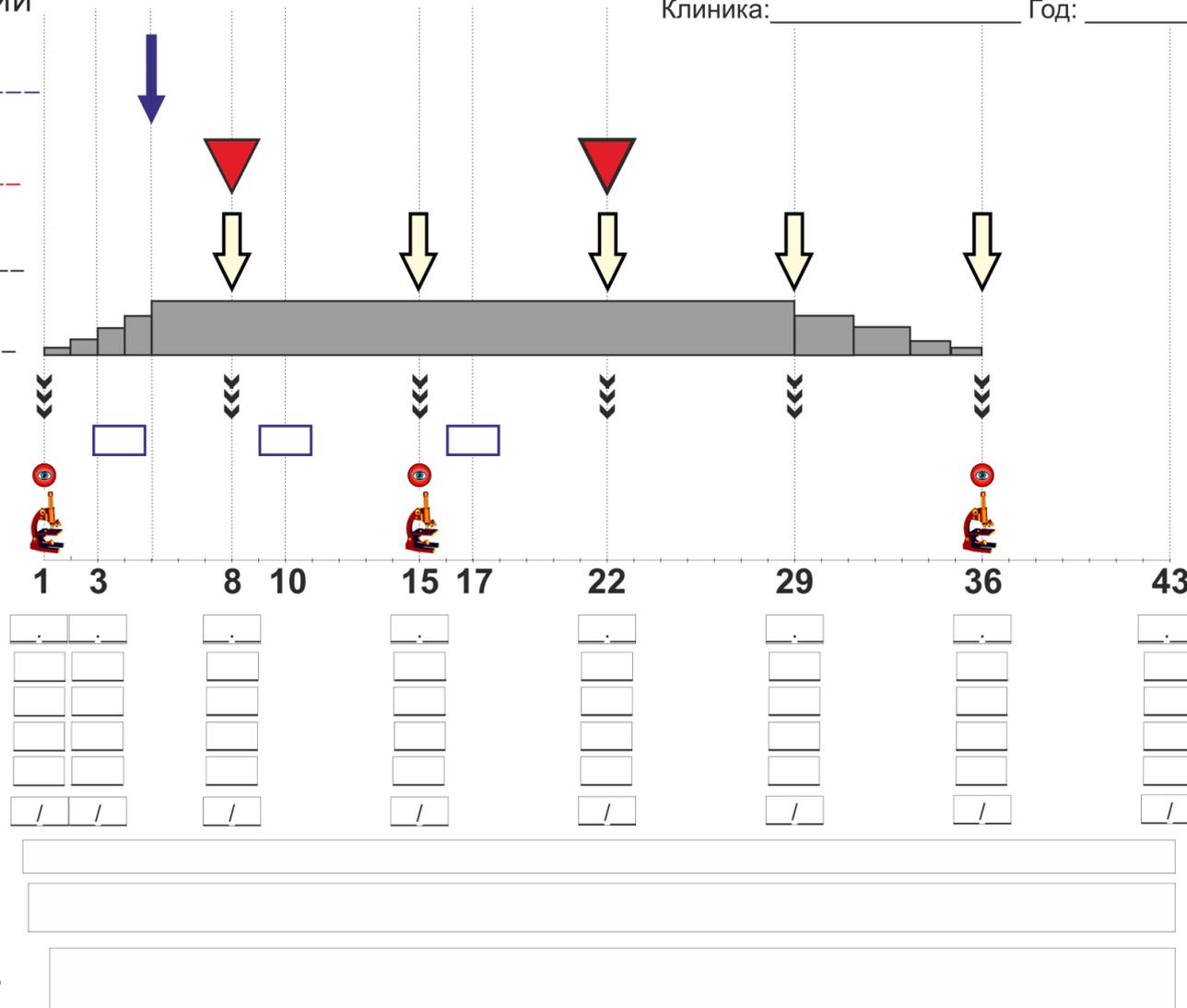
гемоглобин (г/л)

Амилаза/глюкоза

Геморрагии

Наличие инфекции  
(указать тяжесть, очаги)

Неврологические проблемы:  
(судороги, нейропатии, парезы,  
нарушения сознания)



ИССЛЕДОВАНИЕ ALL-MB 2015 ГРУППА D1.  
 КОНСОЛИДАЦИЯ I: ВЕТВЬ BTZ-

Пациент: \_\_\_\_\_ Д.р.: \_\_\_\_\_.  
 Клиника: \_\_\_\_\_ Год: \_\_\_\_\_

- DNR 30 mg/m<sup>2</sup>(i.v.): \_\_\_\_\_
- VCR 1,5 mg/m<sup>2</sup>(i.v.): \_\_\_\_\_
- DEXA 6mg/m<sup>2</sup>(p.o.): \_\_\_\_\_
- MTX 30mg/m<sup>2</sup>(i.m.): \_\_\_\_\_
- COLI-ASP 10 000U/m<sup>2</sup>(i.m.): \_\_\_\_\_
- 6-MP 50mg/m<sup>2</sup>(p.o.): \_\_\_\_\_

TIT  
 MRD  
 ASP\_LEV

День  
 Неделя

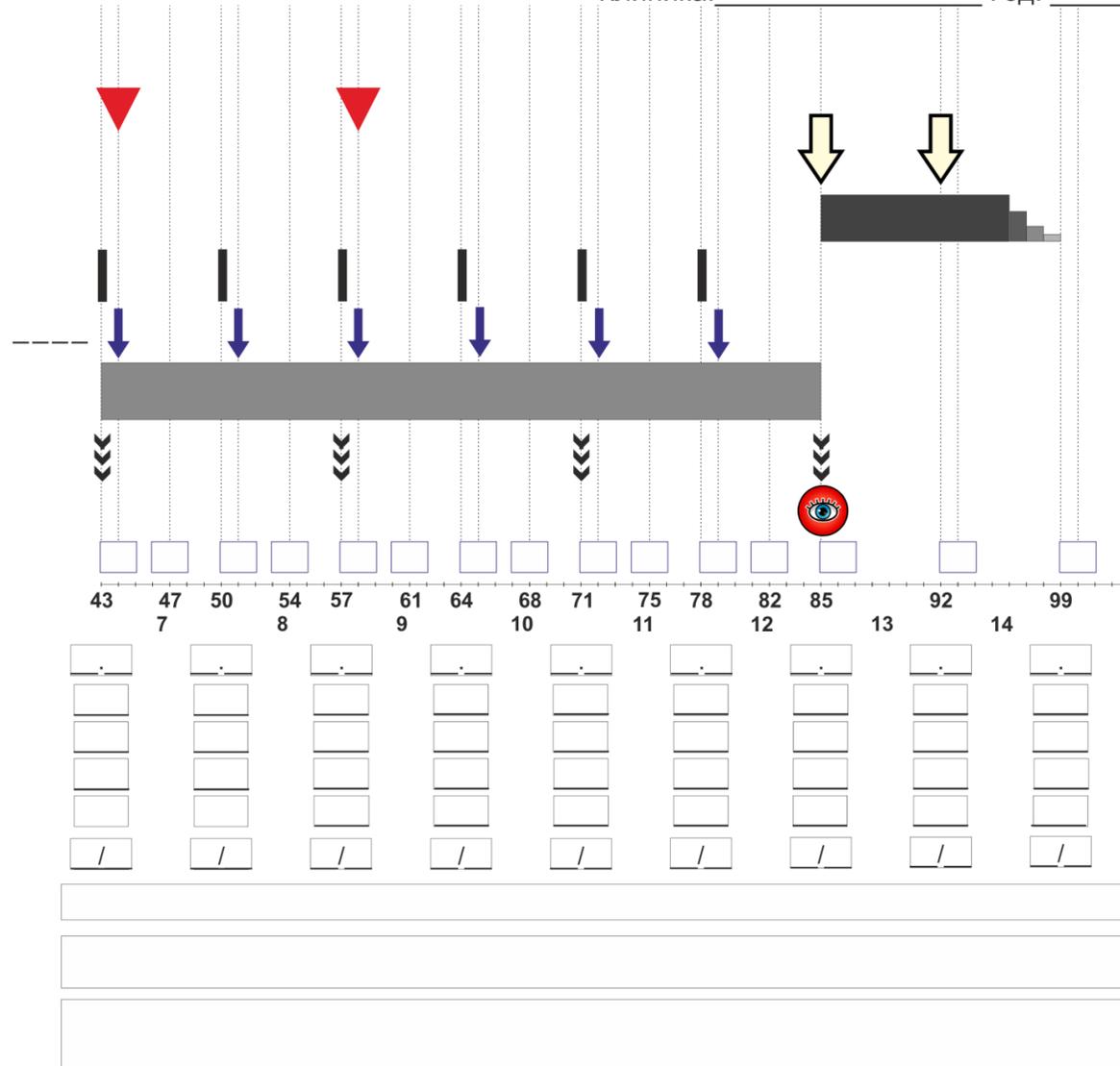
Дата

- Лейкоциты
- нейтрофилы(абс)
- тромбоциты
- гемоглобин (г/л)
- Амилаза/глюкоза

Аллергия/ Панкреатит

Наличие инфекции  
 (указать тяжесть, очаги)

Неврологические проблемы:  
 (судороги, нейропатии, парезы,  
 нарушения сознания)

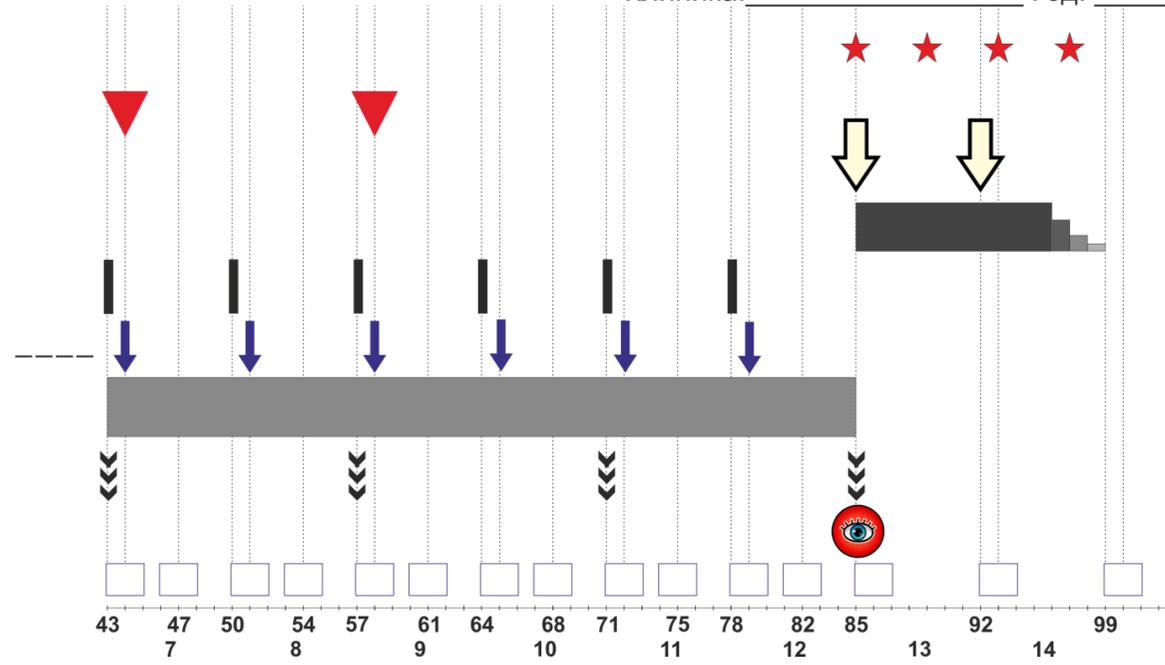


/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/

ИССЛЕДОВАНИЕ ALL-MB 2015 группа D1.  
**КОНСОЛИДАЦИЯ I: ВЕТВЬ BTZ+**

Пациент: \_\_\_\_\_ Д.р.: \_\_\_\_\_.  
 Клиника: \_\_\_\_\_ Год: \_\_\_\_\_

- BTZ 1,3 mg/m<sup>2</sup>(i.v.): \_\_\_\_\_
- DNR 30 mg/m<sup>2</sup>(i.v.): \_\_\_\_\_
- VCR 1,5 mg/m<sup>2</sup>(i.v.): \_\_\_\_\_
- DEXA 6mg/m<sup>2</sup>(p.o.): \_\_\_\_\_
- MTX 30mg/m<sup>2</sup>(i.m.): \_\_\_\_\_
- COLI-ASP 10 000U/m<sup>2</sup>(i.m.): \_\_\_\_\_
- 6-MP 50mg/m<sup>2</sup>(p.o.): \_\_\_\_\_



**TIT**

**MRD**

**ASP\_LEV**

День  
Неделя

**Дата**

- Лейкоциты
- нейтрофилы(абс)
- тромбоциты
- гемоглобин (г/л)
- Амилаза/глюкоза

Аллергия/ Панкреатит

Наличие инфекции  
(указать тяжесть, очаги)

Неврологические проблемы:  
(судороги, нейропатии, парезы,  
нарушения сознания)

/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/

**ИССЛЕДОВАНИЕ ALL-MB 2015. ГРУППА D1**  
**КОНСОЛИДАЦИЯ II: ВЕТВЬ BTZ -**

Пациент: \_\_\_\_\_ Д.р.: \_\_\_\_ . \_\_\_\_ . \_\_\_\_  
 Рост/вес: \_\_\_\_\_ Год: \_\_\_\_\_

DNR 30 mg/m<sup>2</sup>(i.v.): \_\_\_\_\_

VCR 1,5 mg/m<sup>2</sup>(i.v.): \_\_\_\_\_

DEXA 6mg/m<sup>2</sup>(p.o.): \_\_\_\_\_

MTX 30mg/m<sup>2</sup>(i.m.): \_\_\_\_\_

COLI-ASP 10 000U/m<sup>2</sup>(i.m.): \_\_\_\_\_

6-MP 50mg/m<sup>2</sup>(p.o.): \_\_\_\_\_

**TIT**

**MRD**

**ASP\_LEV**

День  
Неделя

**Дата**

Лейкоциты

нейтрофилы(абс)

тромбоциты

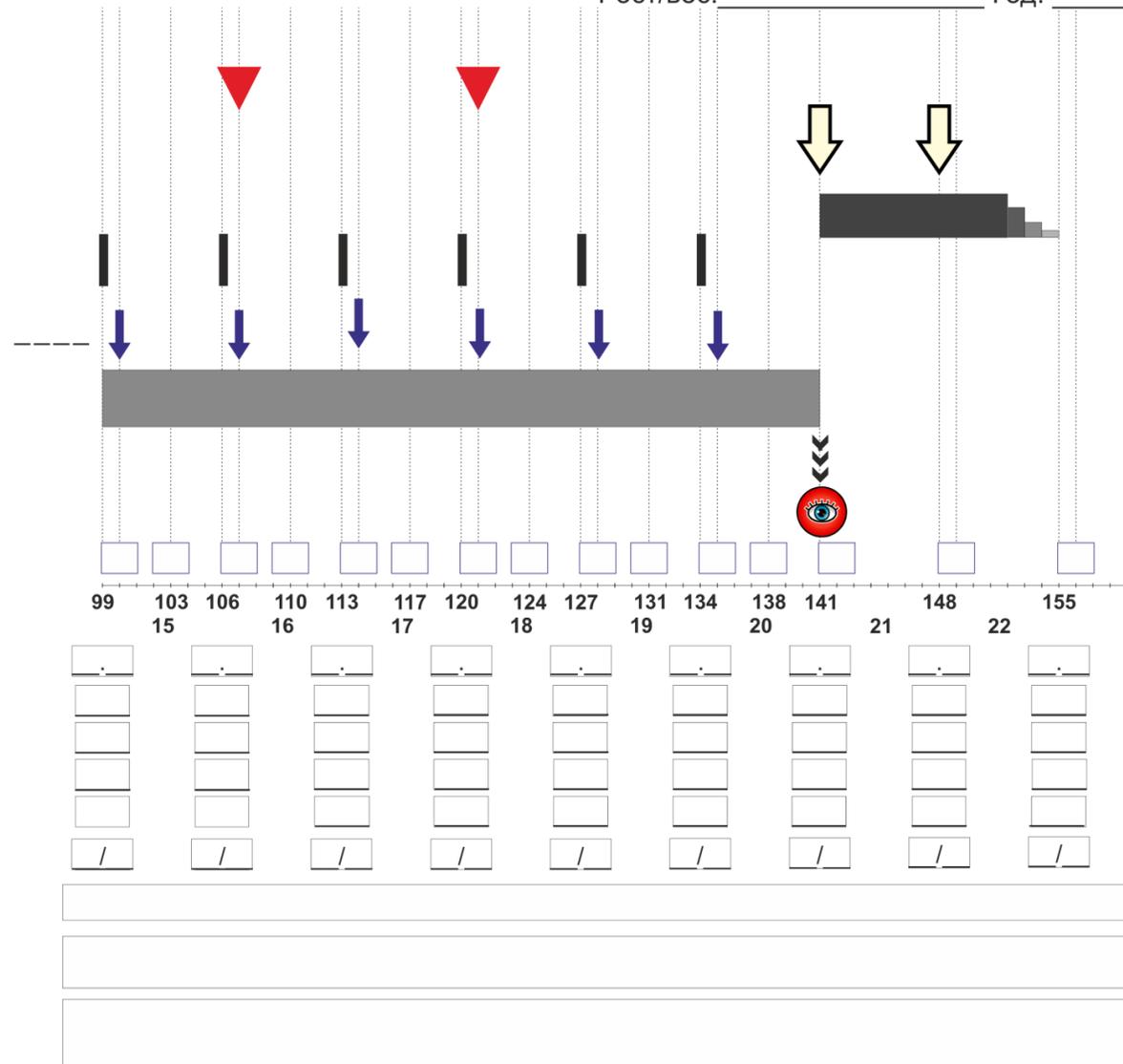
гемоглобин (г/л)

Амилаза/глюкоза

Аллергия/Панкреатит

Наличие инфекции  
(указать тяжесть, очаги)

Неврологические проблемы:  
(судороги, нейропатии, парезы,  
нарушения сознания)



**ИССЛЕДОВАНИЕ ALL-MB 2015. ГРУППА D1**  
**КОНСОЛИДАЦИЯ II: ВЕТВЬ BTZ +**

Пациент: \_\_\_\_\_ Д.р.: \_\_\_\_\_.  
 Рост/вес: \_\_\_\_\_ Год: \_\_\_\_\_

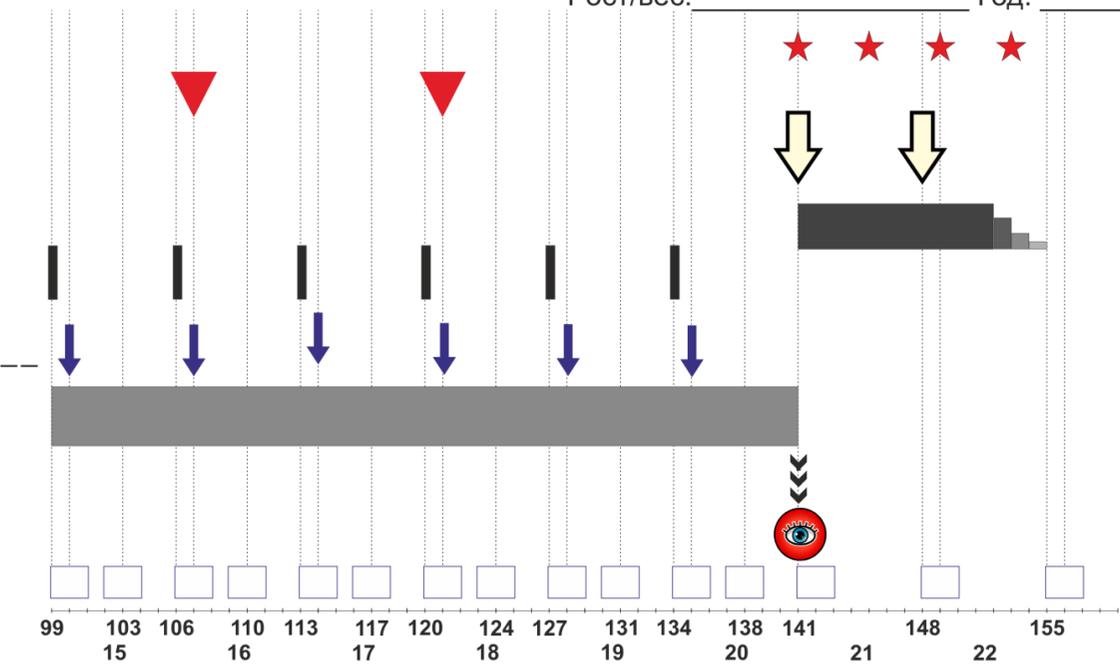
- BTZ 1,3 mg/m<sup>2</sup>(i.v.): \_\_\_\_\_
- DNR 30 mg/m<sup>2</sup>(i.v.): \_\_\_\_\_
- VCR 1,5 mg/m<sup>2</sup>(i.v.): \_\_\_\_\_
- DEXA 6mg/m<sup>2</sup>(p.o.): \_\_\_\_\_
- MTX 30mg/m<sup>2</sup>(i.m.): \_\_\_\_\_
- COLI-ASP 10 000U/m<sup>2</sup>(i.m.): \_\_\_\_\_
- 6-MP 50mg/m<sup>2</sup>(p.o.): \_\_\_\_\_

**TIT**  
**MRD**  
**ASP\_LEV**

День \_\_\_\_\_  
 Неделя \_\_\_\_\_  
**Дата** \_\_\_\_\_

Лейкоциты \_\_\_\_\_  
 нейтрофилы(абс) \_\_\_\_\_  
 тромбоциты \_\_\_\_\_  
 гемоглобин (г/л) \_\_\_\_\_  
 Амилаза/глюкоза \_\_\_\_\_

Аллергия/ Панкреатит \_\_\_\_\_  
 Наличие инфекции  
 (указать тяжесть, очаги) \_\_\_\_\_  
 Неврологические проблемы:  
 (судороги, нейропатии, парезы,  
 нарушения сознания) \_\_\_\_\_



Параметр	99	103	106	110	113	117	120	124	127	131	134	138	141	148	155
Лейкоциты															
нейтрофилы(абс)															
тромбоциты															
гемоглобин (г/л)															
Амилаза/глюкоза	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
Аллергия/ Панкреатит	_____														
Наличие инфекции (указать тяжесть, очаги)	_____														
Неврологические проблемы: (судороги, нейропатии, парезы, нарушения сознания)	_____														

ИССЛЕДОВАНИЕ ALL-MB 2015. ГРУППА D1  
 КОНСОЛИДАЦИЯ III: ВЕТВЬ BTZ -

Пациент: \_\_\_\_\_ Д.р.: \_\_\_\_ . \_\_\_\_ . \_\_\_\_  
 Рост/вес: \_\_\_\_\_ Год: \_\_\_\_\_

КРАНИАЛЬНОЕ ОБЛУЧЕНИЕ

DNR 30 mg/m<sup>2</sup>(i.v.): \_\_\_\_\_

VCR 1,5 mg/m<sup>2</sup>(i.v.): \_\_\_\_\_

DEXA 6mg/m<sup>2</sup>(p.o.): \_\_\_\_\_

MTX 30mg/m<sup>2</sup>(i.m.): \_\_\_\_\_

COLI-ASP 10 000U/m<sup>2</sup>(i.m.): \_\_\_\_\_

6-MP 50mg/m<sup>2</sup>(p.o.): \_\_\_\_\_

TIT

MRD

ASP\_LEV

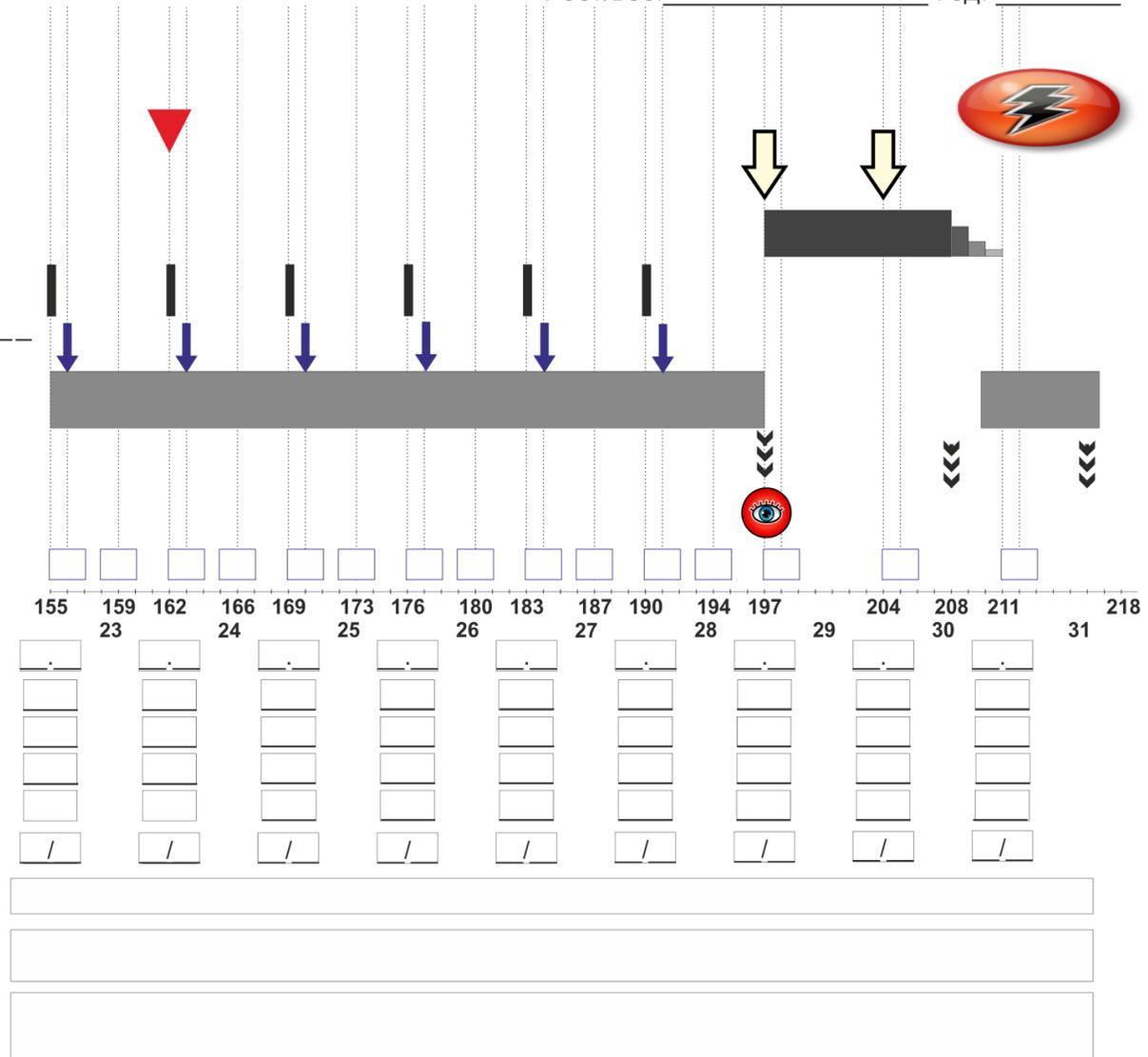
День  
 Неделя  
 Дата

Лейкоциты  
 нейтрофилы(абс)  
 тромбоциты  
 гемоглобин (г/л)  
 Амилаза/глюкоза

Аллергия/Панкреатит

Наличие инфекции  
 (указать тяжесть, очаги)

Неврологические проблемы:  
 (судороги, нейропатии, парезы,  
 нарушения сознания)



ИССЛЕДОВАНИЕ ALL-MB 2015. ГРУППА D1  
 КОНСОЛИДАЦИЯ III: ВЕТЬ ВТЗ +

Пациент: \_\_\_\_\_ Д.р.: \_\_\_\_ . \_\_\_\_ . \_\_\_\_  
 Рост/вес: \_\_\_\_\_ Год: \_\_\_\_\_

КРАНИАЛЬНОЕ ОБЛУЧЕНИЕ

BTZ 1,3 mg/m<sup>2</sup>(i.v.): \_\_\_\_\_

DNR 30 mg/m<sup>2</sup>(i.v.): \_\_\_\_\_

VCR 1,5 mg/m<sup>2</sup>(i.v.): \_\_\_\_\_

DEXA 6mg/m<sup>2</sup>(p.o.): \_\_\_\_\_

MTX 30mg/m<sup>2</sup>(i.m.): \_\_\_\_\_

COLI-ASP 10 000U/m<sup>2</sup>(i.m.): \_\_\_\_\_

6-MP 50mg/m<sup>2</sup>(p.o.): \_\_\_\_\_

TIT

MRD

ASP\_LEV

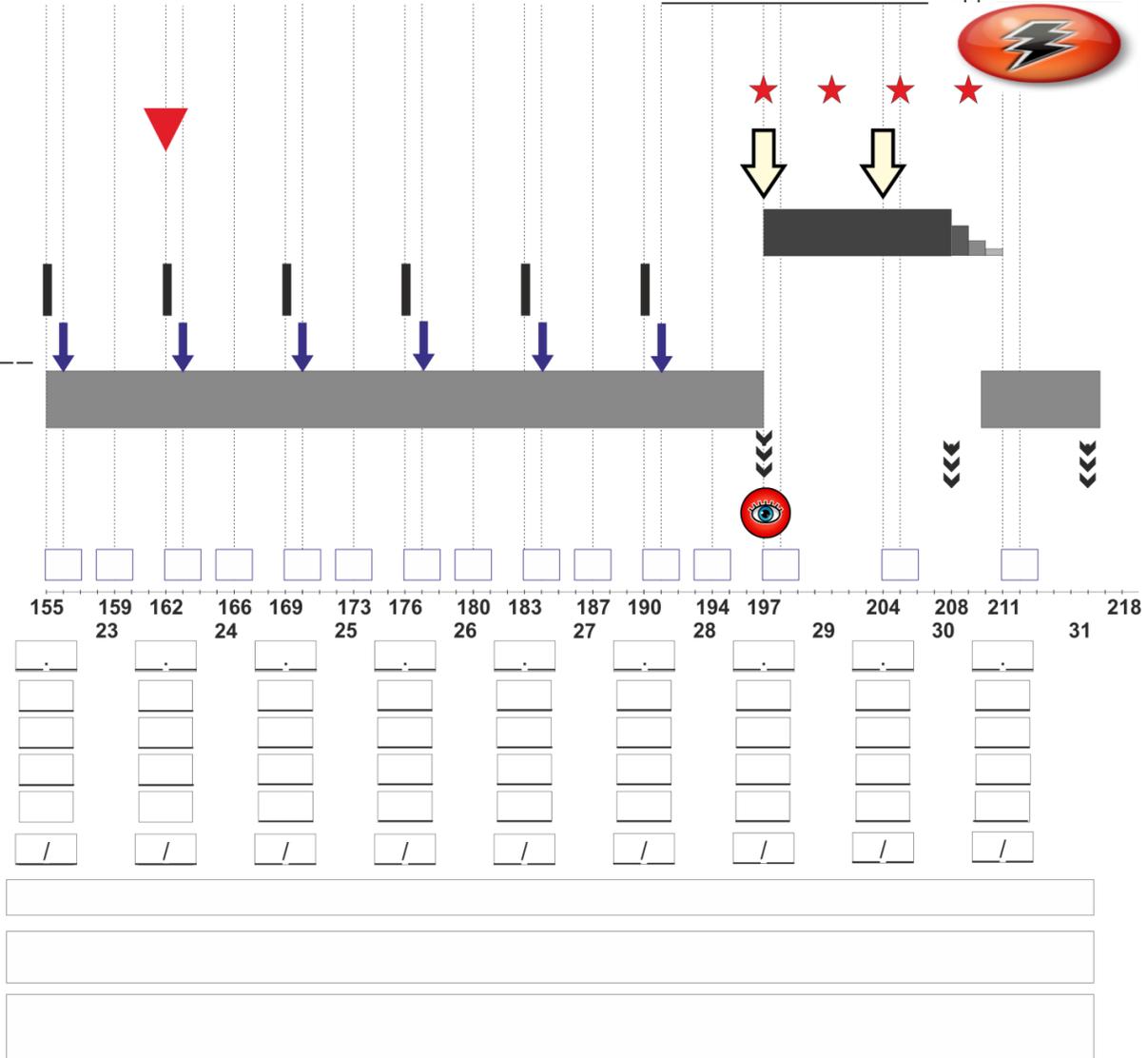
День  
 Неделя  
 Дата

Лейкоциты  
 нейтрофилы(абс)  
 тромбоциты  
 гемоглобин (г/л)  
 Амилаза/глюкоза

Аллергия/Панкреатит

Наличие инфекции  
 (указать тяжесть, очаги)

Неврологические проблемы:  
 (судороги, нейропатии, парезы,  
 нарушения сознания)



## Группа D2

ИССЛЕДОВАНИЕ ALL-MB 2015. ГРУППА D2  
ИНДУКЦИЯ РЕМИССИИ

Пациент: \_\_\_\_\_ Д.р.: \_\_\_\_\_. \_\_\_\_\_. \_\_\_\_.

Клиника: \_\_\_\_\_ Год: \_\_\_\_\_

PEG 1000 U/m<sup>2</sup>(i.v.): \_\_\_\_\_

DNR 45 mg/m<sup>2</sup>(i.v.): \_\_\_\_\_

VCR 1,5 mg/m<sup>2</sup>(i.v.): \_\_\_\_\_

DEXA 6 mg/m<sup>2</sup>(p.o.): \_\_\_\_\_

TIT  
ASP\_LEV

MRD  
BMP

День

Дата

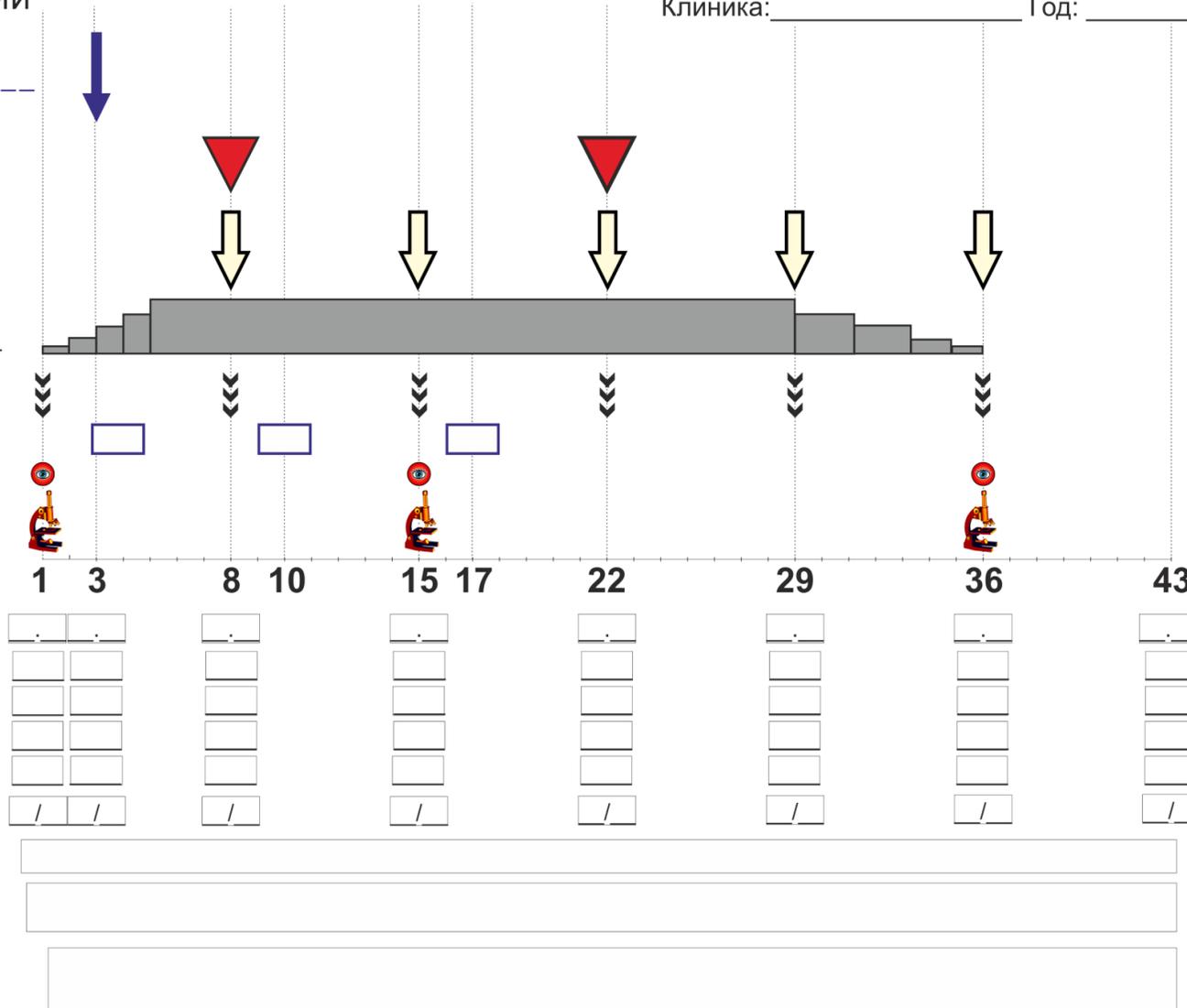
Лейкоциты  
нейтрофилы(абс)  
тромбоциты  
гемоглобин (г/л)

Амилаза/глюкоза

Геморрагии

Наличие инфекции  
(указать тяжесть, очаги)

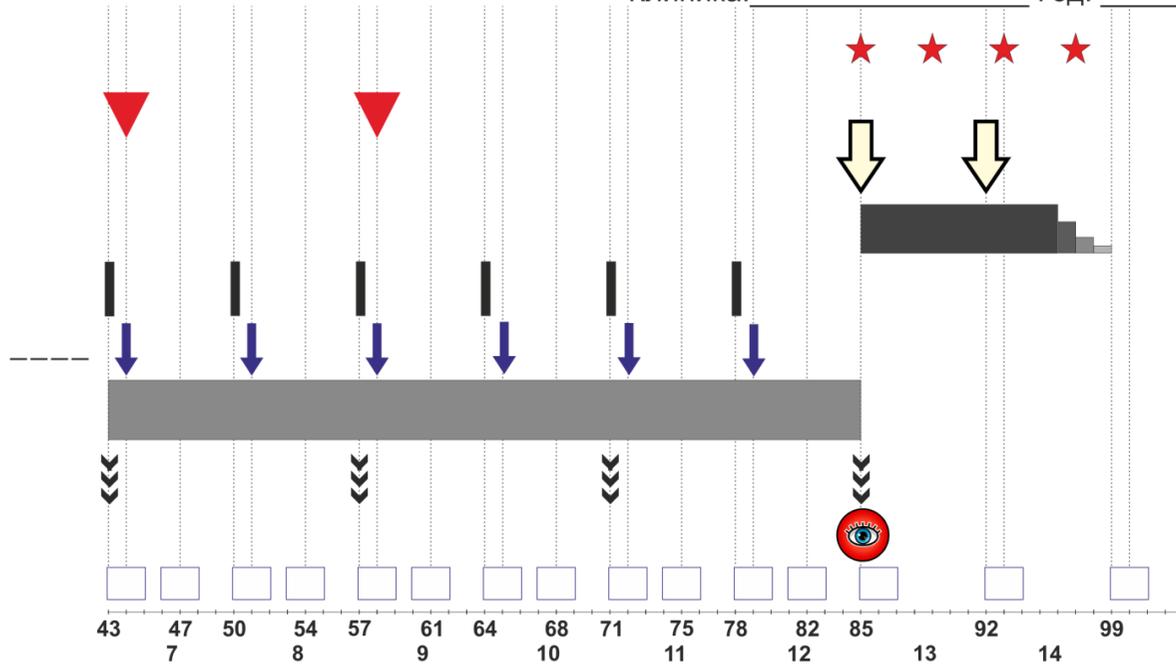
Неврологические проблемы:  
(судороги, нейропатии, парезы,  
нарушения сознания)



ИССЛЕДОВАНИЕ ALL-MB 2015 ГРУППА D2.  
 КОНСОЛИДАЦИЯ I

Пациент: \_\_\_\_\_ Д.р.: \_\_\_\_\_.  
 Клиника: \_\_\_\_\_ Год: \_\_\_\_\_

- BTZ 1,3 mg/m<sup>2</sup>(i.v.): \_\_\_\_\_
- DNR 30 mg/m<sup>2</sup>(i.v.): \_\_\_\_\_
- VCR 1,5 mg/m<sup>2</sup>(i.v.): \_\_\_\_\_
- DEXA 6mg/m<sup>2</sup>(p.o.): \_\_\_\_\_
- MTX 30mg/m<sup>2</sup>(i.m.): \_\_\_\_\_
- COLI-ASP 10 000U/m<sup>2</sup>(i.m.): \_\_\_\_\_
- 6-MP 50mg/m<sup>2</sup>: \_\_\_\_\_



TIT

MRD

ASP\_LEV

День  
Неделя

Дата

- Лейкоциты
- нейтрофилы(абс)
- тромбоциты
- гемоглобин (г/л)
- Амилаза/глюкоза

Аллергия/ Панкреатит

Наличие инфекции  
(указать тяжесть, очаги)

Неврологические проблемы:  
(судороги, нейропатии, парезы,  
нарушения сознания)

	43	47	50	54	57	61	64	68	71	75	78	82	85	92	99
		7		8		9		10		11		12		13	14
Дата	././		././		././		././		././		././		././	././	././
Лейкоциты															
нейтрофилы(абс)															
тромбоциты															
гемоглобин (г/л)															
Амилаза/глюкоза	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
Аллергия/ Панкреатит															
Наличие инфекции (указать тяжесть, очаги)															
Неврологические проблемы: (судороги, нейропатии, парезы, нарушения сознания)															

**ИССЛЕДОВАНИЕ ALL-MB 2015. ГРУППА D2**  
**КОНСОЛИДАЦИЯ II**

Пациент: \_\_\_\_\_ Д.р.: \_\_\_\_\_.  
 Рост/вес: \_\_\_\_\_ Год: \_\_\_\_\_

BTZ 1,3 mg/m<sup>2</sup>(i.v.): \_\_\_\_\_

DNR 30 mg/m<sup>2</sup>(i.v.): \_\_\_\_\_

VCR 1,5 mg/m<sup>2</sup>(i.v.): \_\_\_\_\_

DEXA 6mg/m<sup>2</sup>(p.o.): \_\_\_\_\_

MTX 30mg/m<sup>2</sup>(i.m.): \_\_\_\_\_

COLI-ASP 10 000U/m<sup>2</sup>(i.m.): \_\_\_\_\_

6-MP 50mg/m<sup>2</sup>: \_\_\_\_\_

**TIT**

**MRD**

**ASP\_LEV**

День  
Неделя

**Дата**

Лейкоциты

нейтрофилы(абс)

тромбоциты

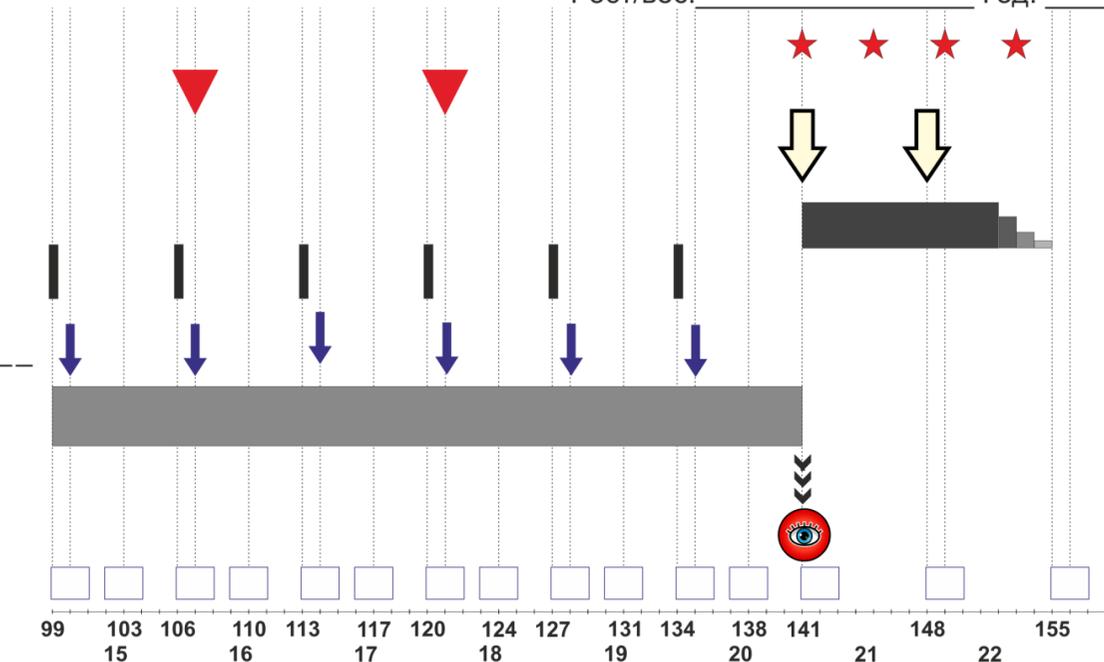
гемоглобин (г/л)

Амилаза/глюкоза

Аллергия/ Панкреатит

Наличие инфекции  
(указать тяжесть, очаги)

Неврологические проблемы:  
(судороги, нейропатии, парезы,  
нарушения сознания)



День	99	103	106	110	113	117	120	124	127	131	134	138	141	148	155
Неделя		15		16		17		18		19		20		21	22
Дата	./.	./.	./.	./.	./.	./.	./.	./.	./.	./.	./.	./.	./.	./.	./.
Лейкоциты															
нейтрофилы(абс)															
тромбоциты															
гемоглобин (г/л)															
Амилаза/глюкоза	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/

Аллергия/ Панкреатит: \_\_\_\_\_

Наличие инфекции (указать тяжесть, очаги): \_\_\_\_\_

Неврологические проблемы: (судороги, нейропатии, парезы, нарушения сознания): \_\_\_\_\_

ИССЛЕДОВАНИЕ ALL-MB 2015. ГРУППА D2  
 КОНСОЛИДАЦИЯ III

Пациент: \_\_\_\_\_ Д.р.: \_\_\_\_ . \_\_\_\_ . \_\_\_\_  
 Рост/вес: \_\_\_\_\_ Год: \_\_\_\_\_

КРАНИАЛЬНОЕ ОБЛУЧЕНИЕ

- BTZ 1,3 mg/m<sup>2</sup>(i.v): \_\_\_\_\_
- DNR 30 mg/m<sup>2</sup>(i.v): \_\_\_\_\_
- VCR 1,5 mg/m<sup>2</sup>(i.v.): \_\_\_\_\_
- DEXA 6 mg/m<sup>2</sup>(p.o.): \_\_\_\_\_
- MTX 30 mg/m<sup>2</sup>(i.m.): \_\_\_\_\_
- COLI-ASP 10 000U/m<sup>2</sup>(i.m.): \_\_\_\_\_
- 6-MP 50 mg/m<sup>2</sup>: \_\_\_\_\_



TIT

MRD

ASP\_LEV

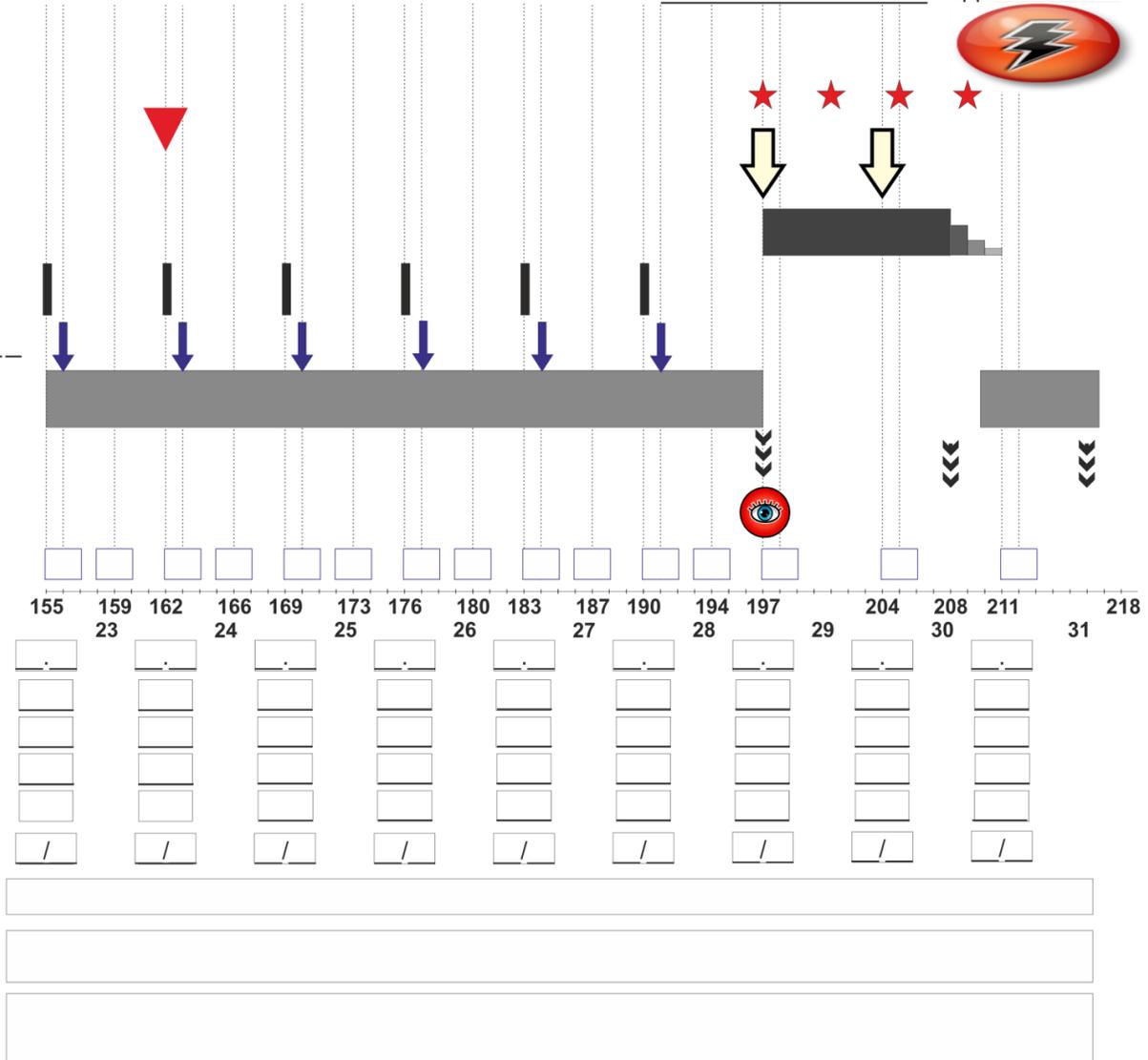
День  
 Неделя  
 Дата

- Лейкоциты
- нейтрофилы(абс)
- тромбоциты
- гемоглобин (г/л)
- Амилаза/глюкоза

Аллергия/ Панкреатит

Наличие инфекции  
 (указать тяжесть, очаги)

Неврологические проблемы:  
 (судороги, нейропатии, парезы,  
 нарушения сознания)



## Группа D CNS III

ИССЛЕДОВАНИЕ ALL-MB 2015. ГРУППА CNS 3

ИНДУКЦИЯ РЕМИССИИ

Пациент: \_\_\_\_\_ Д.р.: \_\_\_\_ . \_\_\_\_ . \_\_\_\_

Клиника: \_\_\_\_\_ Год: \_\_\_\_\_

PEG 1000 U/m<sup>2</sup>(i.v.): \_\_\_\_\_

DNR 45 mg/m<sup>2</sup>(i.v.): \_\_\_\_\_

VCR 1,5 mg/m<sup>2</sup>(i.v.): \_\_\_\_\_

DEXA 6 mg/m<sup>2</sup>(p.o.): \_\_\_\_\_

TIT

ASP\_LEV

MRD

BMP

День

Дата

Лейкоциты

нейтрофилы(абс)

тромбоциты

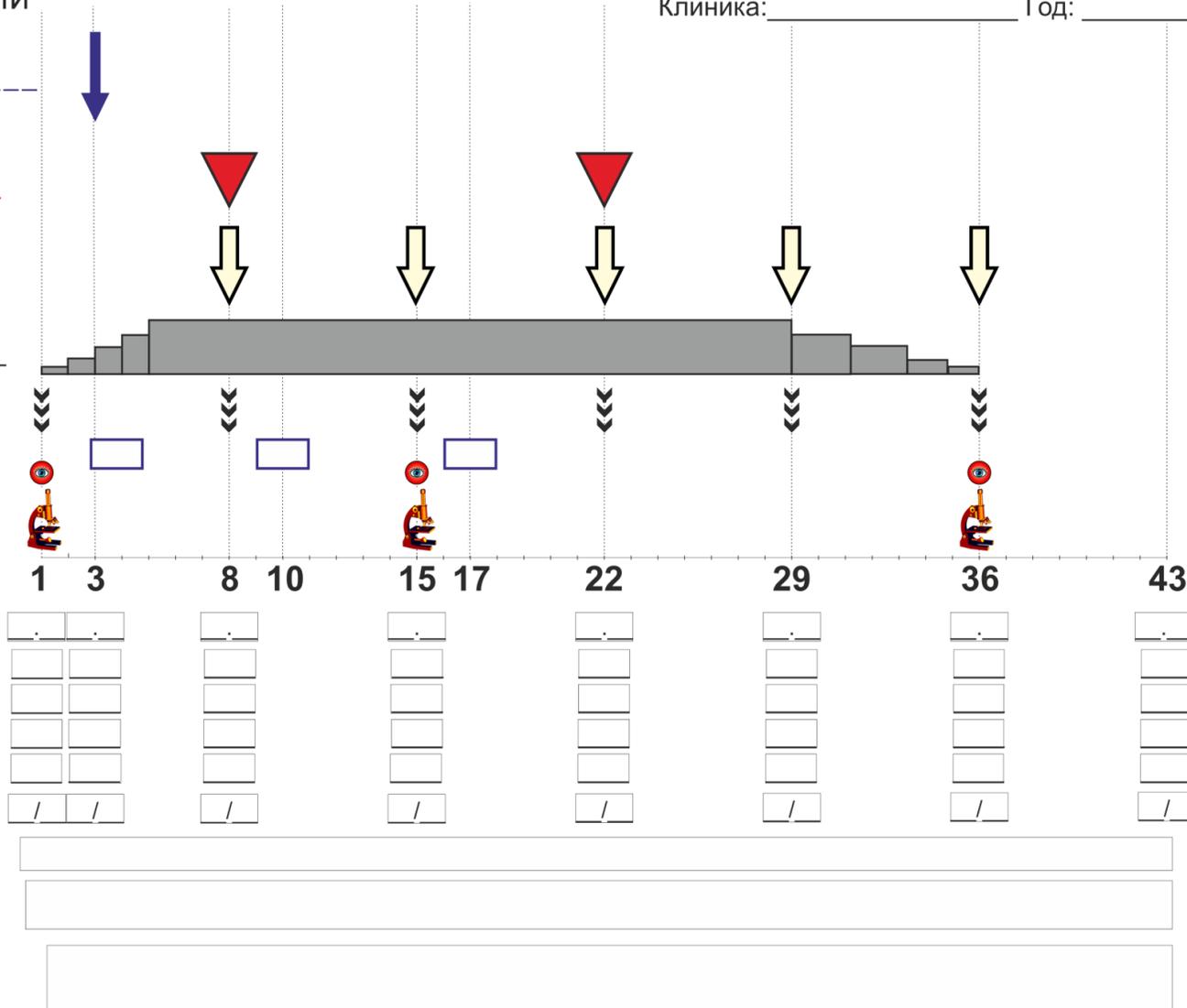
гемоглобин (г/л)

Амилаза/глюкоза

Геморрагии

Наличие инфекции  
(указать тяжесть, очаги)

Неврологические проблемы:  
(судороги, нейропатии, парезы,  
нарушения сознания)



**ИССЛЕДОВАНИЕ ALL-MB 2015 группа CNS 3  
КОНСОЛИДАЦИЯ I**

Пациент: \_\_\_\_\_ Д.р.: \_\_\_\_ . \_\_\_\_ . \_\_\_\_  
Клиника: \_\_\_\_\_ Год: \_\_\_\_\_

**DNR 30 mg/m<sup>2</sup>(i.v.):** \_\_\_\_\_

VCR 1,5 mg/m<sup>2</sup>(i.v.): \_\_\_\_\_

DEXA 6mg/m<sup>2</sup>(p.o.): \_\_\_\_\_

MTX 30mg/m<sup>2</sup>(i.m.): \_\_\_\_\_

COLI-ASP 10 000U/m<sup>2</sup>(i.m.): \_\_\_\_\_

6-MP 50mg/m<sup>2</sup>(p.o.): \_\_\_\_\_

**TIT**

**MRD**

**ASP\_LEV**

День  
Неделя

**Дата**

Лейкоциты

нейтрофилы(абс)

тромбоциты

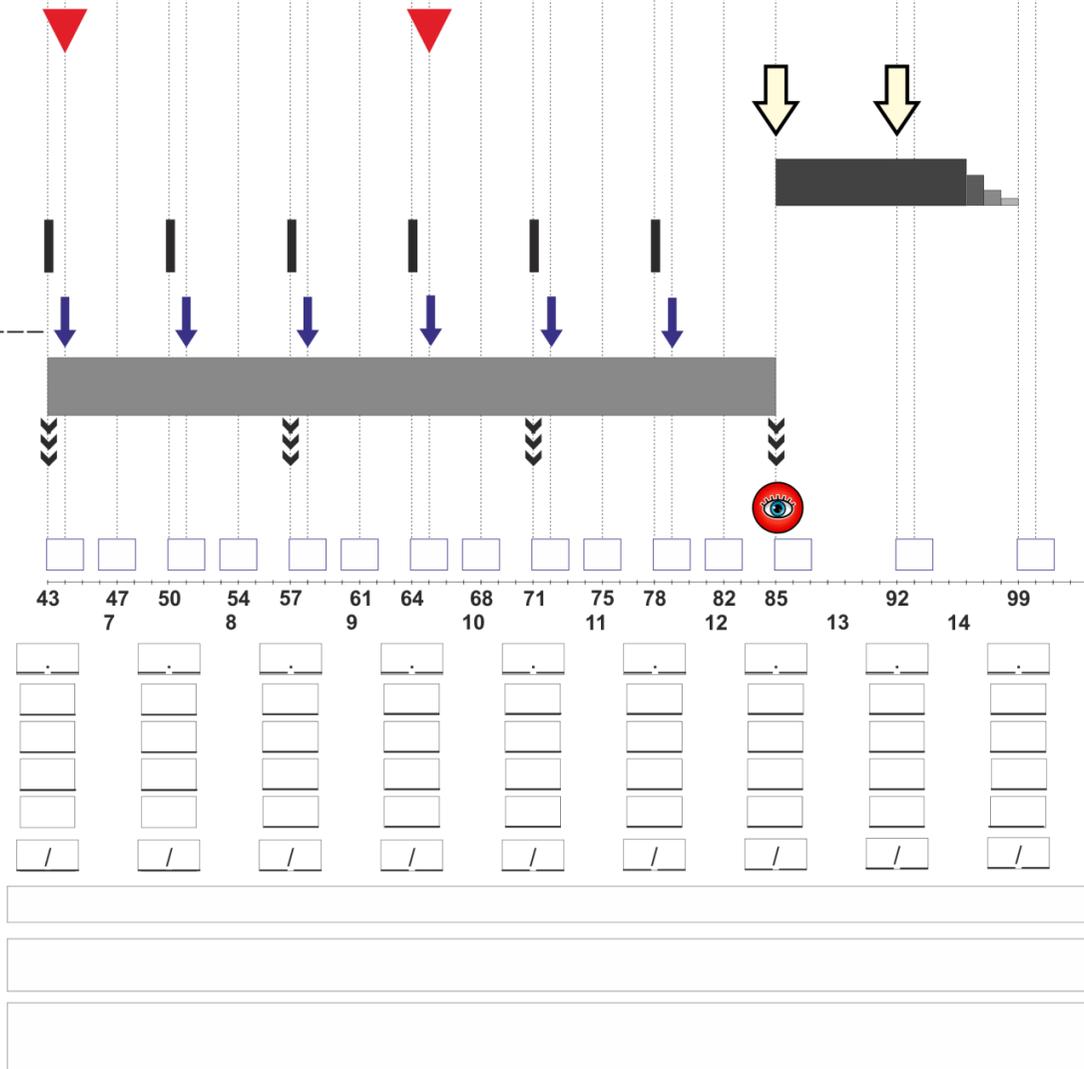
гемоглобин (г/л)

Амилаза/глюкоза

Аллергия/ Панкреатит

Наличие инфекции  
(указать тяжесть, очаги)

Неврологические проблемы:  
(судороги, нейропатии, парезы,  
нарушения сознания)



ИССЛЕДОВАНИЕ ALL-MB 2015. ГРУППА CNS 3  
**КОНСОЛИДАЦИЯ II**

Пациент: \_\_\_\_\_ Д.р.: \_\_\_\_ . \_\_\_\_ . \_\_\_\_  
 Рост/вес: \_\_\_\_\_ Год: \_\_\_\_\_

DNR 30 mg/m<sup>2</sup>(i.v.): \_\_\_\_\_

VCR 1,5 mg/m<sup>2</sup>(i.v.): \_\_\_\_\_

DEXA 6mg/m<sup>2</sup>(p.o.): \_\_\_\_\_

MTX 30mg/m<sup>2</sup>(i.m.): \_\_\_\_\_

COLI-ASP 10 000U/m<sup>2</sup>(i.m.): \_\_\_\_\_

6-MP 50mg/m<sup>2</sup>(p.o.): \_\_\_\_\_

**TIT**

**MRD**

**ASP\_LEV**

День  
Неделя

**Дата**

Лейкоциты

нейтрофилы(абс)

тромбоциты

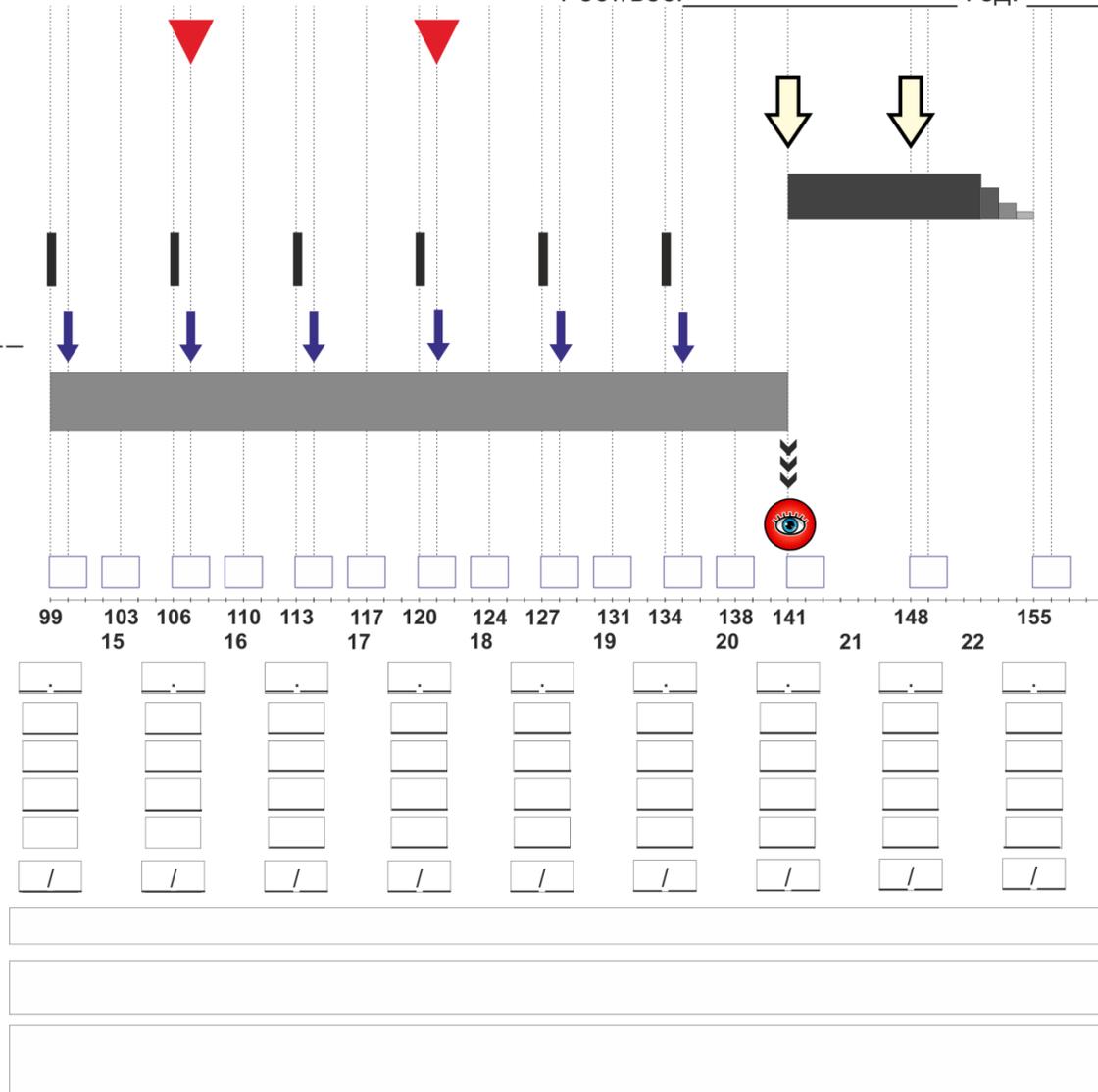
гемоглобин (г/л)

Амилаза/глюкоза

Аллергия/Панкреатит

Наличие инфекции  
(указать тяжесть, очаги)

Неврологические проблемы:  
(судороги, нейропатии, парезы,  
нарушения сознания)



**ИССЛЕДОВАНИЕ ALL-MB 2015. ГРУППА CNS 3  
 КОНСОЛИДАЦИЯ III**

Пациент: \_\_\_\_\_ Д.р.: \_\_\_\_ . \_\_\_\_ . \_\_\_\_  
 Рост/вес: \_\_\_\_\_ Год: \_\_\_\_\_

**КРАНИАЛЬНОЕ ОБЛУЧЕНИЕ**

DNR 30 mg/m<sup>2</sup>(i.v.): \_\_\_\_\_

VCR 1,5 mg/m<sup>2</sup>(i.v.): \_\_\_\_\_

DEXA 6mg/m<sup>2</sup>(p.o.): \_\_\_\_\_

MTX 30mg/m<sup>2</sup>(i.m.): \_\_\_\_\_

COLI-ASP 10 000U/m<sup>2</sup>(i.m.): \_\_\_\_\_

6-MP 50mg/m<sup>2</sup>(p.o.): \_\_\_\_\_

**TIT**

**MRD**

**ASP\_LEV**

День  
Неделя

**Дата**

Лейкоциты

нейтрофилы(абс)

тромбоциты

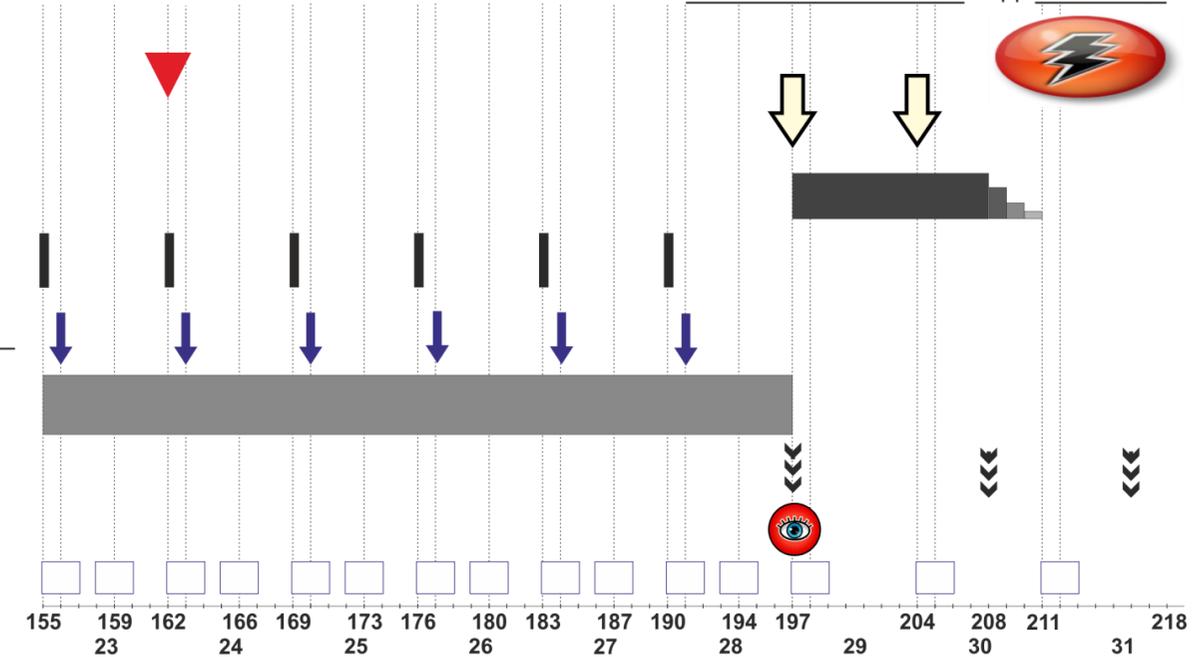
гемоглобин (г/л)

Амилаза/глюкоза

Аллергия/Панкреатит

Наличие инфекции  
(указать тяжесть, очаги)

Неврологические проблемы:  
(судороги, нейропатии, парезы,  
нарушения сознания)



Параметр	155	159	162	166	169	173	176	180	183	187	190	194	197	204	208	211	218
Дата	./.	./.	./.	./.	./.	./.	./.	./.	./.	./.	./.	./.	./.	./.	./.	./.	./.
Лейкоциты																	
нейтрофилы(абс)																	
тромбоциты																	
гемоглобин (г/л)																	
Амилаза/глюкоза	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/

Аллергия/Панкреатит

Наличие инфекции (указать тяжесть, очаги)

Неврологические проблемы: (судороги, нейропатии, парезы, нарушения сознания)



**ИССЛЕДОВАНИЕ ALL-MB 2014 ГРУППА F.  
КОНСОЛИДАЦИЯ I**

Пациент: \_\_\_\_\_ Д.р.: \_\_\_\_ . \_\_\_\_ . \_\_\_\_

Клиника: \_\_\_\_\_ Год: \_\_\_\_\_

DNR 30 mg/m<sup>2</sup>(i.v.): \_\_\_\_\_

VCR 1,5 mg/m<sup>2</sup>(i.v.): \_\_\_\_\_

DEXA 6mg/m<sup>2</sup>(i.v.): \_\_\_\_\_

MTX 30mg/m<sup>2</sup>(i.m.): \_\_\_\_\_

COLI-ASP 10 000U/m<sup>2</sup>(i.m.): \_\_\_\_\_

6-MP 50mg/m<sup>2</sup>(p.o.): \_\_\_\_\_

Imatinib 300 mg/m<sup>2</sup>/day(p.o.)

**TIT**

**MRD**

**ASP\_LEV**

День  
Неделя

**Дата**

Лейкоциты

нейтрофилы(абс)

тромбоциты

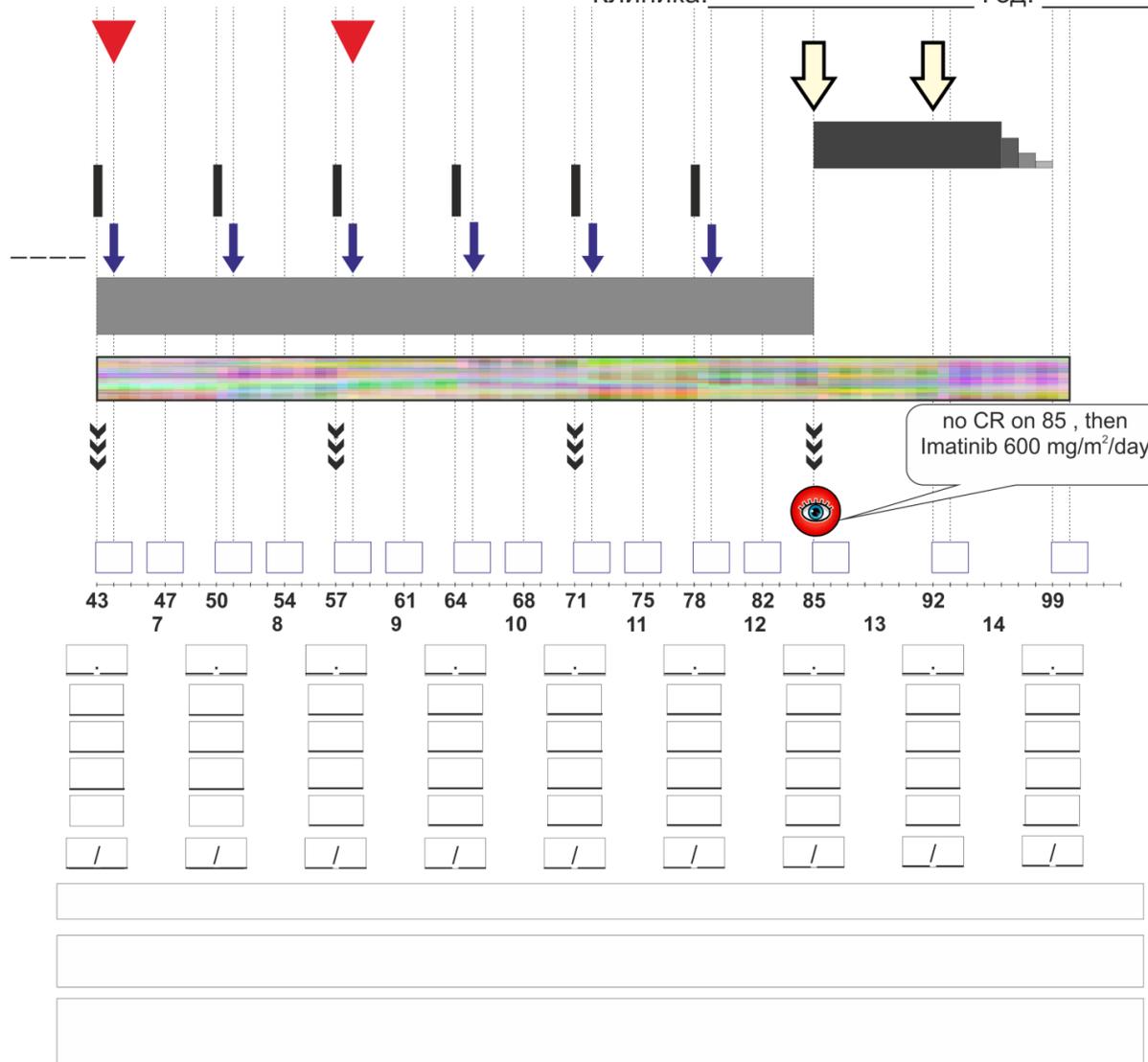
гемоглобин (г/л)

Амилаза/глюкоза

Аллергия/Панкреатит

Наличие инфекции  
(указать тяжесть, очаги)

Неврологические проблемы:  
(судороги, нейропатии, парезы,  
нарушения сознания)



ИССЛЕДОВАНИЕ ALL-MB 2015. ГРУППА F  
 КОНСОЛИДАЦИЯ II

Пациент: \_\_\_\_\_ Д.р.: \_\_\_\_ . \_\_\_\_ . \_\_\_\_  
 Рост/вес: \_\_\_\_\_ Год: \_\_\_\_\_

- DNR 30 mg/m<sup>2</sup>(i.v.): \_\_\_\_\_
- VCR 1,5 mg/m<sup>2</sup>(i.v.): \_\_\_\_\_
- DEXA 6mg/m<sup>2</sup>(i.v.): \_\_\_\_\_
- MTX 30mg/m<sup>2</sup>(i.m.): \_\_\_\_\_
- COLI-ASP 10 000U/m<sup>2</sup>(i.m.): \_\_\_\_\_
- 6-MP 50mg/m<sup>2</sup>(p.o.): \_\_\_\_\_

Imatinib 300 mg/m<sup>2</sup>/day(p.o.)

TIT

MRD

ASP\_LEV

День  
Неделя

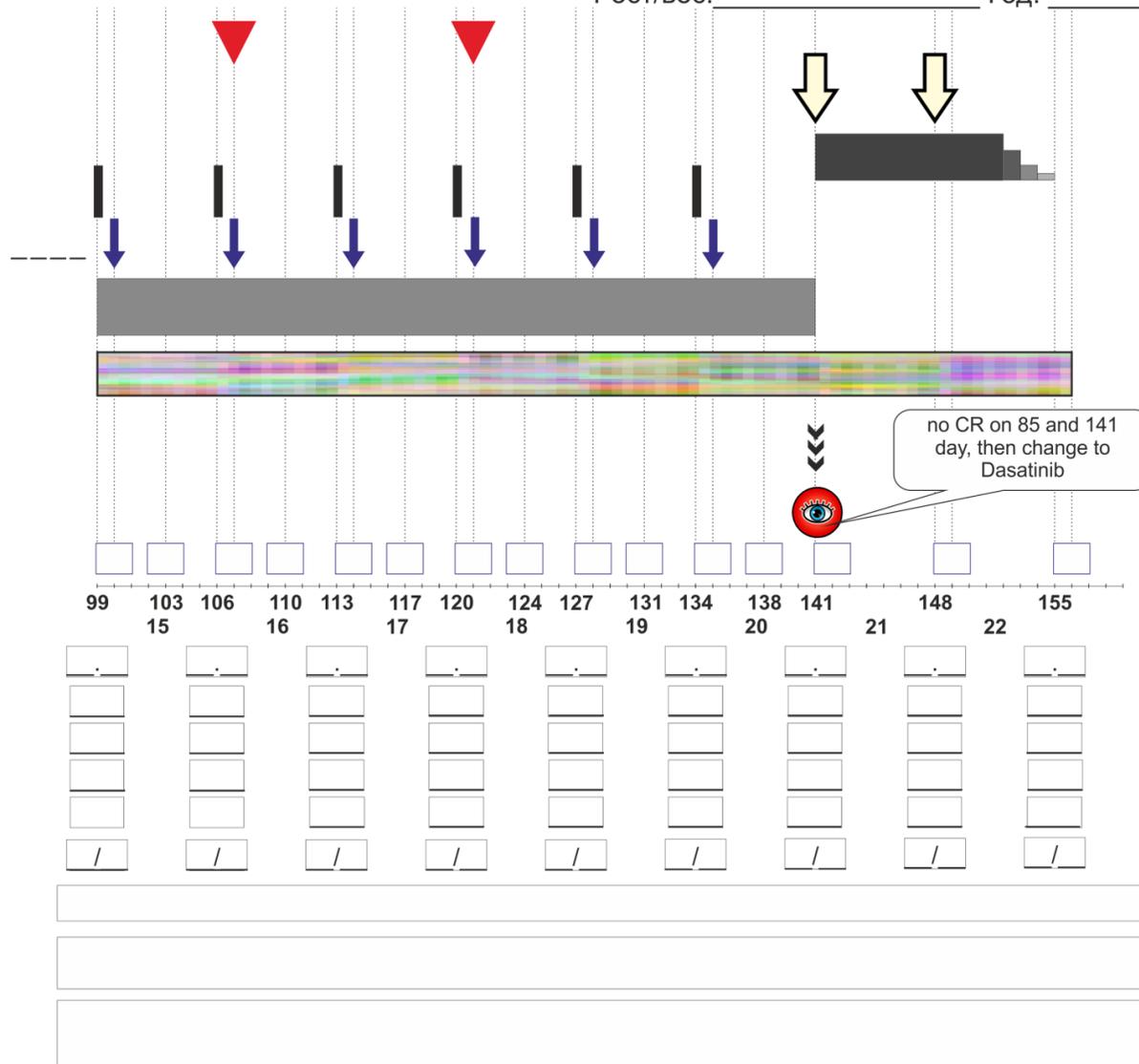
Дата

- Лейкоциты
- нейтрофилы(абс)
- тромбоциты
- гемоглобин (г/л)
- Амилаза/глюкоза

Аллергия/ Панкреатит

Наличие инфекции  
(указать тяжесть, очаги)

Неврологические проблемы:  
(судороги, нейропатии, парезы,  
нарушения сознания)



**ИССЛЕДОВАНИЕ ALL-MB 2015. ГРУППА F**  
**КОНСОЛИДАЦИЯ III**

Пациент: \_\_\_\_\_ Д.р.: \_\_\_\_ . \_\_\_\_ . \_\_\_\_  
 Рост/вес: \_\_\_\_\_ Год: \_\_\_\_\_

**КРАНИАЛЬНОЕ ОБЛУЧЕНИЕ**

DNR 30 mg/m<sup>2</sup>(i.v.): \_\_\_\_\_  
 VCR 1,5 mg/m<sup>2</sup>(i.v.): \_\_\_\_\_  
 DEXA 6mg/m<sup>2</sup>(i.v.): \_\_\_\_\_  
 MTX 30mg/m<sup>2</sup>(i.m.): \_\_\_\_\_  
 COLI-ASP 10 000U/m<sup>2</sup>(i.m.): \_\_\_\_\_  
 6-MP 50mg/m<sup>2</sup>(p.o.): \_\_\_\_\_

Imatinib 300 mg/m<sup>2</sup>/day(p.o.)

TIT

MRD

ASP\_LEV

День  
Неделя

Дата

Лейкоциты

нейтрофилы(абс)

тромбоциты

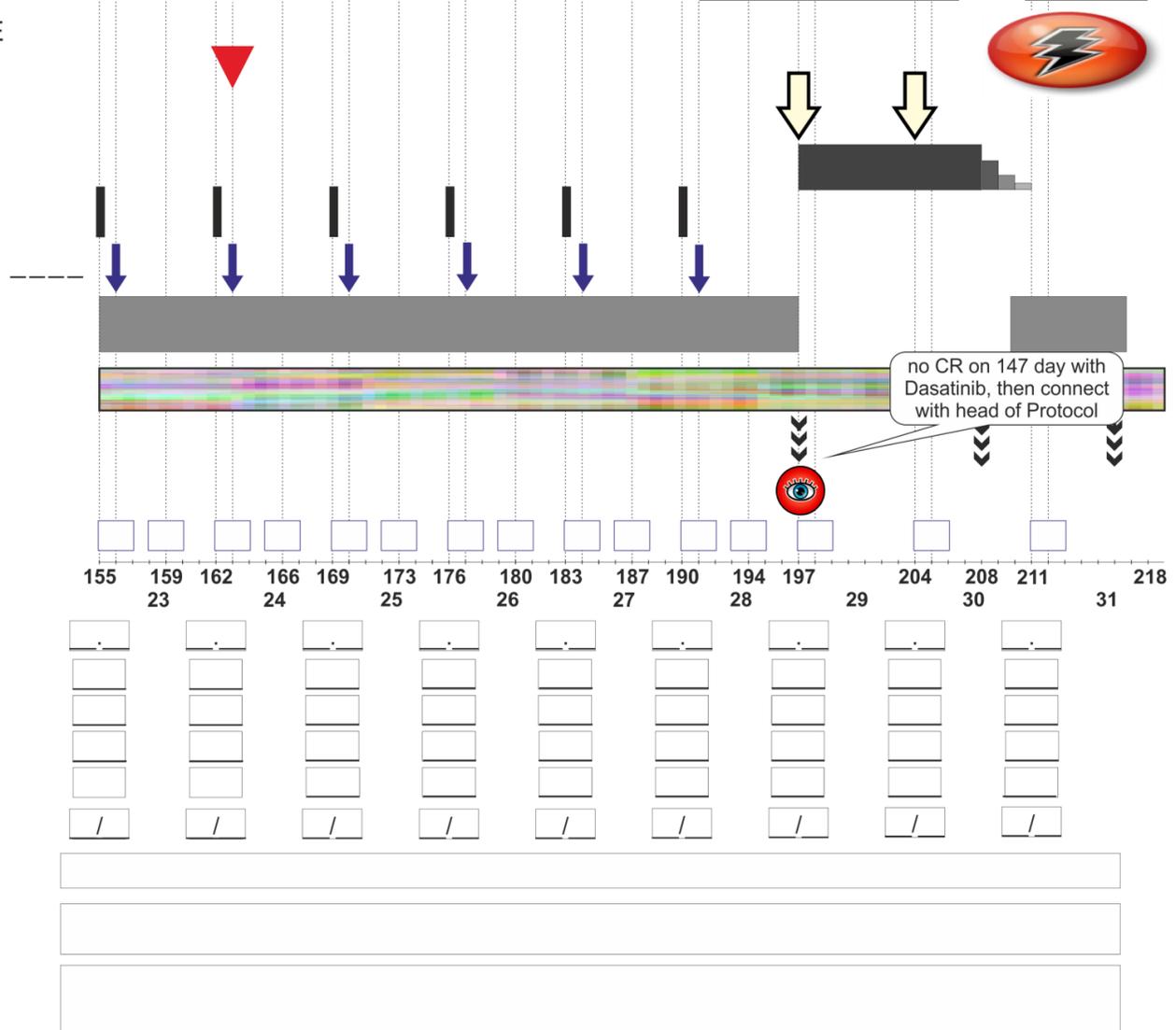
гемоглобин (г/л)

Амилаза/глюкоза

Аллергия/ Панкреатит

Наличие инфекции  
(указать тяжесть, очаги)

Неврологические проблемы:  
(судороги, нейропатии, парезы,  
нарушения сознания)



## Группа t1221 SRG

ИССЛЕДОВАНИЕ ALL-MB 2015. ГРУППА 1221-SR

ИНДУКЦИЯ РЕМИССИИ: DEXA CONSTANT

Пациент: \_\_\_\_\_ Д.р.: \_\_\_\_ . \_\_\_\_ . \_\_\_\_

Клиника: \_\_\_\_\_ Год: \_\_\_\_\_

PEG 1000 U/m<sup>2</sup>(i.v.): \_\_\_\_\_

DNR 45 mg/m<sup>2</sup>(i.v.): \_\_\_\_\_

VCR 1,5 mg/m<sup>2</sup>(i.v.): \_\_\_\_\_

DEXA 6 mg/m<sup>2</sup>(p.o.): \_\_\_\_\_

TIT  
ASP\_LEV

MRD

BMP

День

Дата

Лейкоциты

нейтрофилы(абс)

тромбоциты

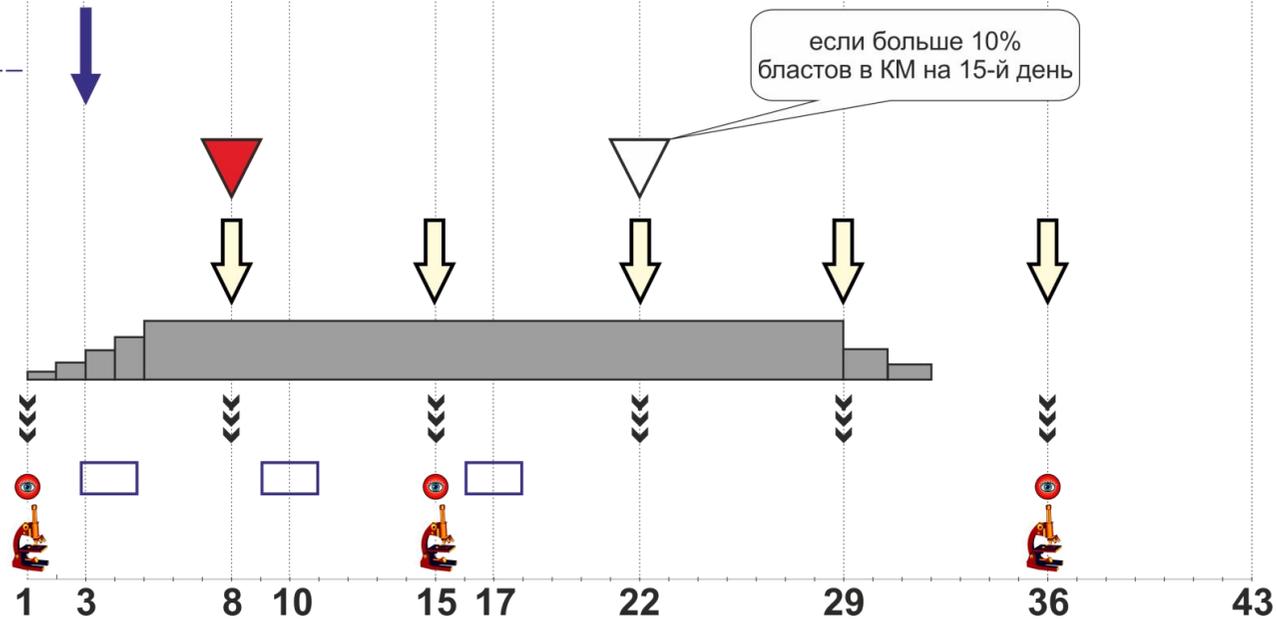
гемоглобин (г/л)

Амилаза/глюкоза

Геморрагии

Наличие инфекции  
(указать тяжесть, очаги)

Неврологические проблемы:  
(судороги, нейропатии, парезы,  
нарушения сознания)



1	3	8	10	15	17	22	29	36	43
././	././	././	././	././	././	././	././	././	././
/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /

Геморрагии:

Наличие инфекции (указать тяжесть, очаги):

Неврологические проблемы: (судороги, нейропатии, парезы, нарушения сознания):

ИССЛЕДОВАНИЕ ALL-MB 2015. ГРУППА 1221-SR  
 ИНДУКЦИЯ РЕМИССИИ: DEXA INTERMITTENT

Пациент: \_\_\_\_\_ Д.р.: \_\_\_\_ . \_\_\_\_ . \_\_\_\_  
 Клиника: \_\_\_\_\_ Год: \_\_\_\_\_

PEG 1000 U/m<sup>2</sup>(i.v.): \_\_\_\_\_

DNR 45 mg/m<sup>2</sup>(i.v.): \_\_\_\_\_

VCR 1,5 mg/m<sup>2</sup>(i.v.): \_\_\_\_\_

DEXA 6 mg/m<sup>2</sup>(p.o.): \_\_\_\_\_

TIT  
 ASP\_LEV

MRD  
 BMP

День

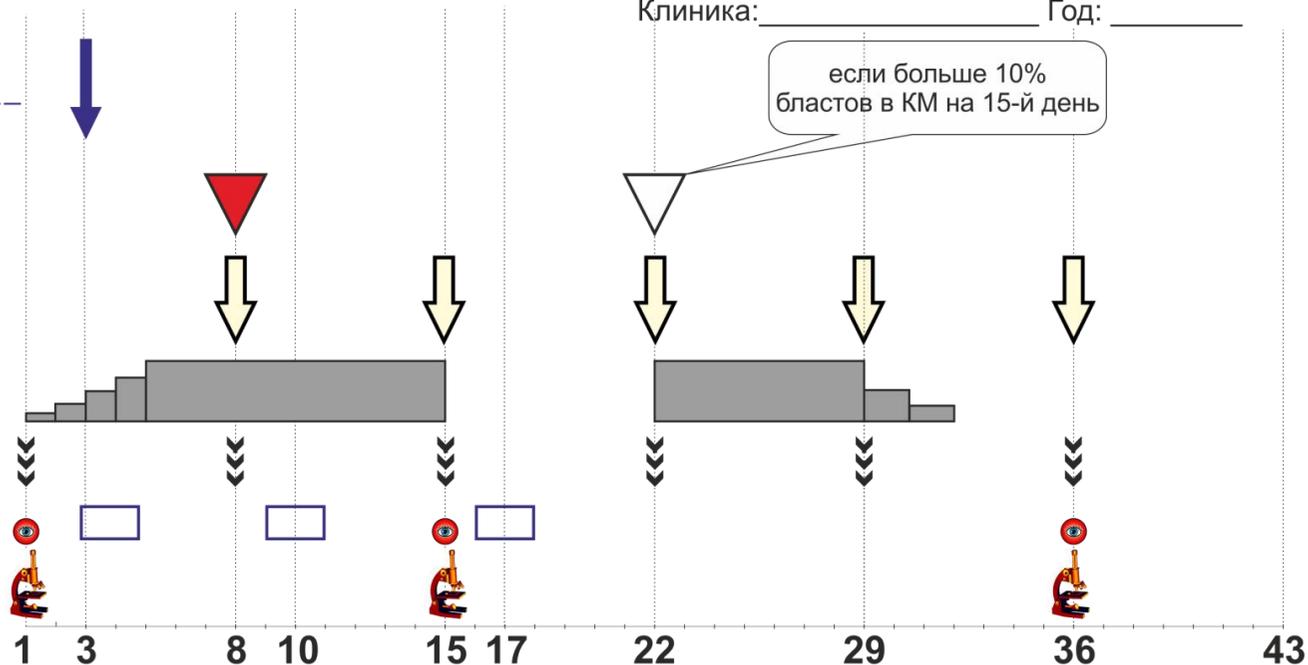
Дата

Лейкоциты  
 нейтрофилы(абс)  
 тромбоциты  
 гемоглобин (г/л)  
 Амилаза/глюкоза

Геморрагии

Наличие инфекции  
 (указать тяжесть, очаги)

Неврологические проблемы:  
 (судороги, нейропатии, парезы,  
 нарушения сознания)



Дата	1	3	8	10	15	17	22	29	36	43
Лейкоциты										
нейтрофилы(абс)										
тромбоциты										
гемоглобин (г/л)										
Амилаза/глюкоза	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /

Геморрагии

Наличие инфекции (указать тяжесть, очаги)

Неврологические проблемы: (судороги, нейропатии, парезы, нарушения сознания)

**ИССЛЕДОВАНИЕ ALL-MB 2015 ГРУППА 1221-SR  
 КОНСОЛИДАЦИЯ I**

Пациент: \_\_\_\_\_ Д.р.: \_\_\_\_ . \_\_\_\_ . \_\_\_\_  
 Клиника: \_\_\_\_\_ Год: \_\_\_\_\_

VCR 1,5 mg/m<sup>2</sup>(i.v.): \_\_\_\_\_

DEXA 6mg/m<sup>2</sup>(p.o.): \_\_\_\_\_

MTX 30mg/m<sup>2</sup>(i.m.): \_\_\_\_\_

COLI-ASP 5000U/m<sup>2</sup>(i.m.): \_\_\_\_\_

6-MP 50mg/m<sup>2</sup>(p.o.): \_\_\_\_\_

**TIT**

**MRD**

**ASP\_LEV**

День  
Неделя

**Дата**

Лейкоциты  
нейтрофилы(абс)

тромбоциты

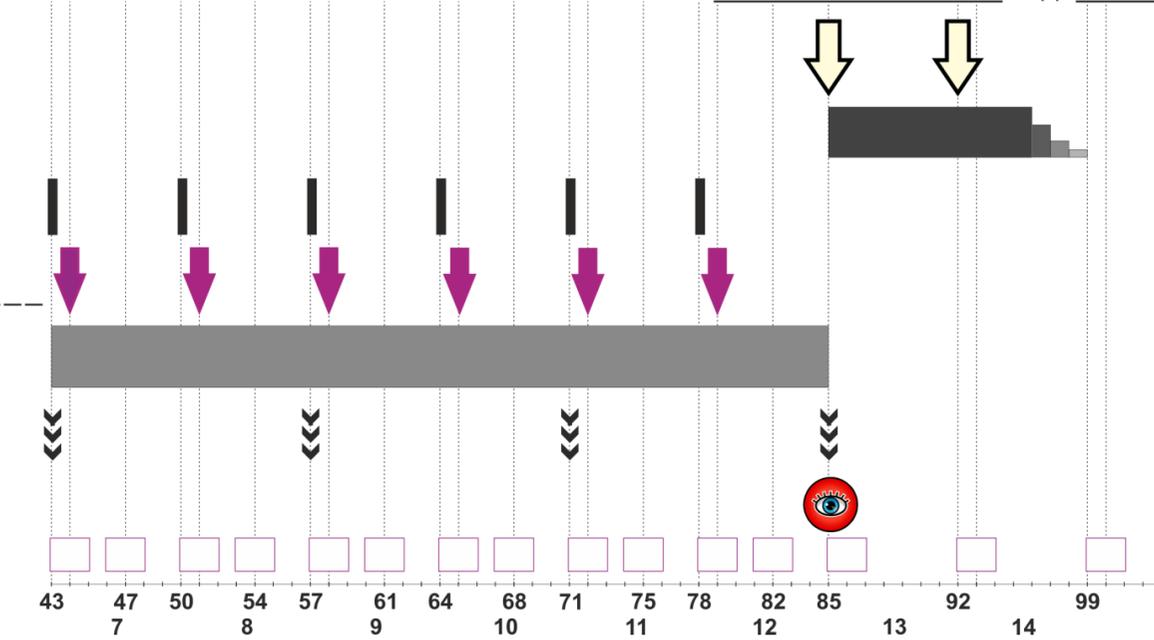
гемоглобин (г/л)

Амилаза/глюкоза

Аллергия/ Панкреатит

Наличие инфекции  
(указать тяжесть, очаги)

Неврологические проблемы:  
(судороги, нейропатии, парезы,  
нарушения сознания)



43	47	50	54	57	61	64	68	71	75	78	82	85	92	99
7		8		9		10		11		12		13	14	
<input type="text"/>														
<input type="text"/>														
<input type="text"/>														
<input type="text"/>														

**ИССЛЕДОВАНИЕ ALL-MB 2015 ГРУППА 1221-SR  
 КОНСОЛИДАЦИЯ II**

Пациент: \_\_\_\_\_ Д.р.: \_\_\_\_ . \_\_\_\_ . \_\_\_\_  
 Клиника: \_\_\_\_\_ Год: \_\_\_\_\_

VCR 1,5 mg/m<sup>2</sup>(i.v.): \_\_\_\_\_

DEXA 6mg/m<sup>2</sup>(p.o.): \_\_\_\_\_

MTX 30mg/m<sup>2</sup>(i.m.): \_\_\_\_\_

COLI-ASP 5000U/m<sup>2</sup>(i.m.): \_\_\_\_\_

6-MP 50mg/m<sup>2</sup>(p.o.): \_\_\_\_\_

**TIT**

**MRD**

**ASP\_LEV**

День  
Неделя

**Дата**

Лейкоциты

нейтрофилы(абс)

тромбоциты

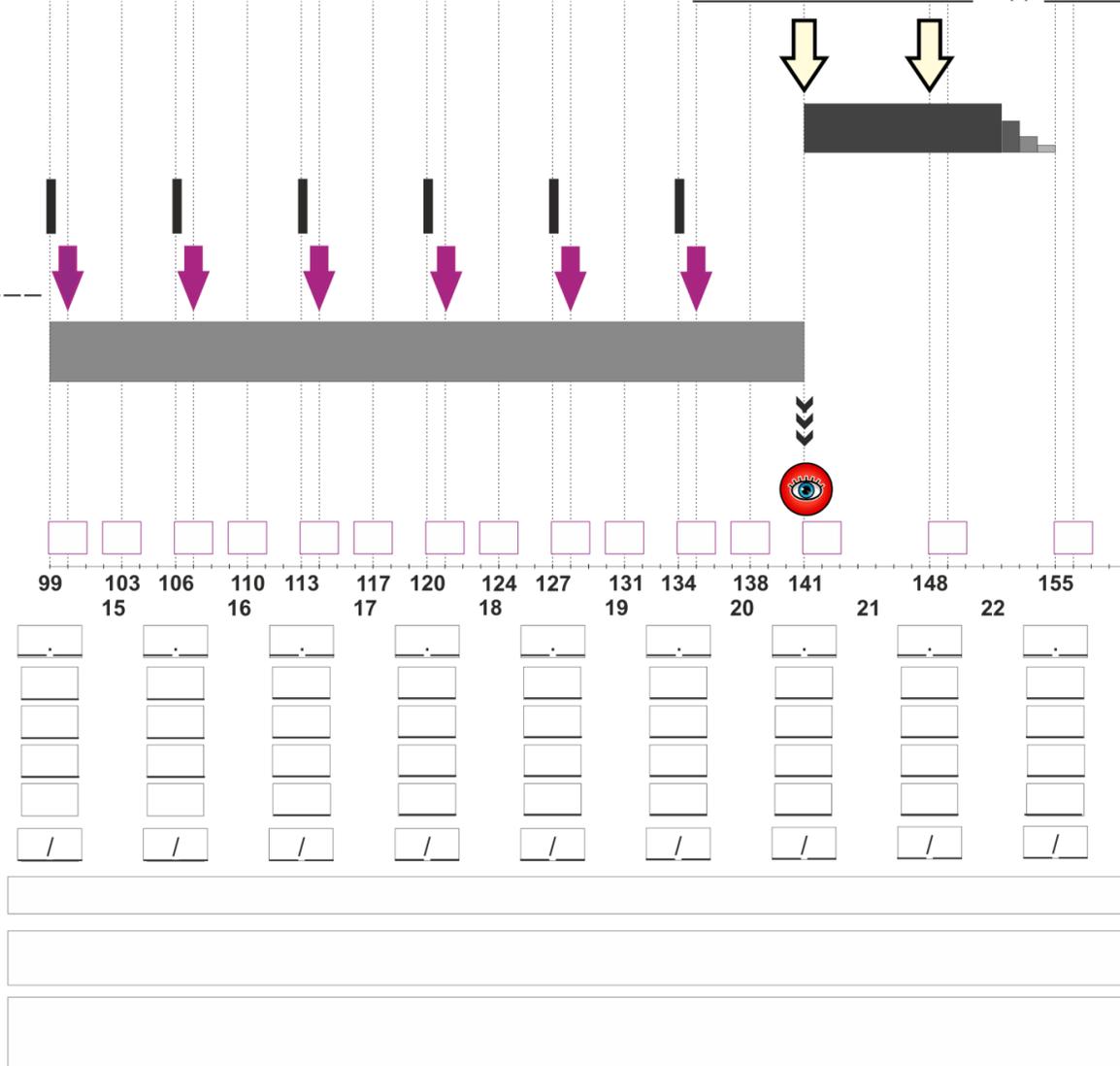
гемоглобин (г/л)

Амилаза/глюкоза

Аллергия/ Панкреатит

Наличие инфекции  
(указать тяжесть, очаги)

Неврологические проблемы:  
(судороги, нейропатии, парезы,  
нарушения сознания)



**ИССЛЕДОВАНИЕ ALL-MB 2015 ГРУППА 1221-SR  
 КОНСОЛИДАЦИЯ III**

Пациент: \_\_\_\_\_ Д.р.: \_\_\_\_ . \_\_\_\_ . \_\_\_\_

Клиника: \_\_\_\_\_ Год: \_\_\_\_\_

VCR 1,5 mg/m<sup>2</sup>(i.v.): \_\_\_\_\_

DEXA 6mg/m<sup>2</sup>(p.o.): \_\_\_\_\_

MTX 30mg/m<sup>2</sup>(i.m.): \_\_\_\_\_

COLI-ASP 5000U/m<sup>2</sup>(i.m.): \_\_\_\_\_

6-MP 50mg/m<sup>2</sup>(p.o.): \_\_\_\_\_

**TIT**

**MRD**

**ASP\_LEV**

День  
Неделя

**Дата**

Лейкоциты

нейтрофилы(абс)

тромбоциты

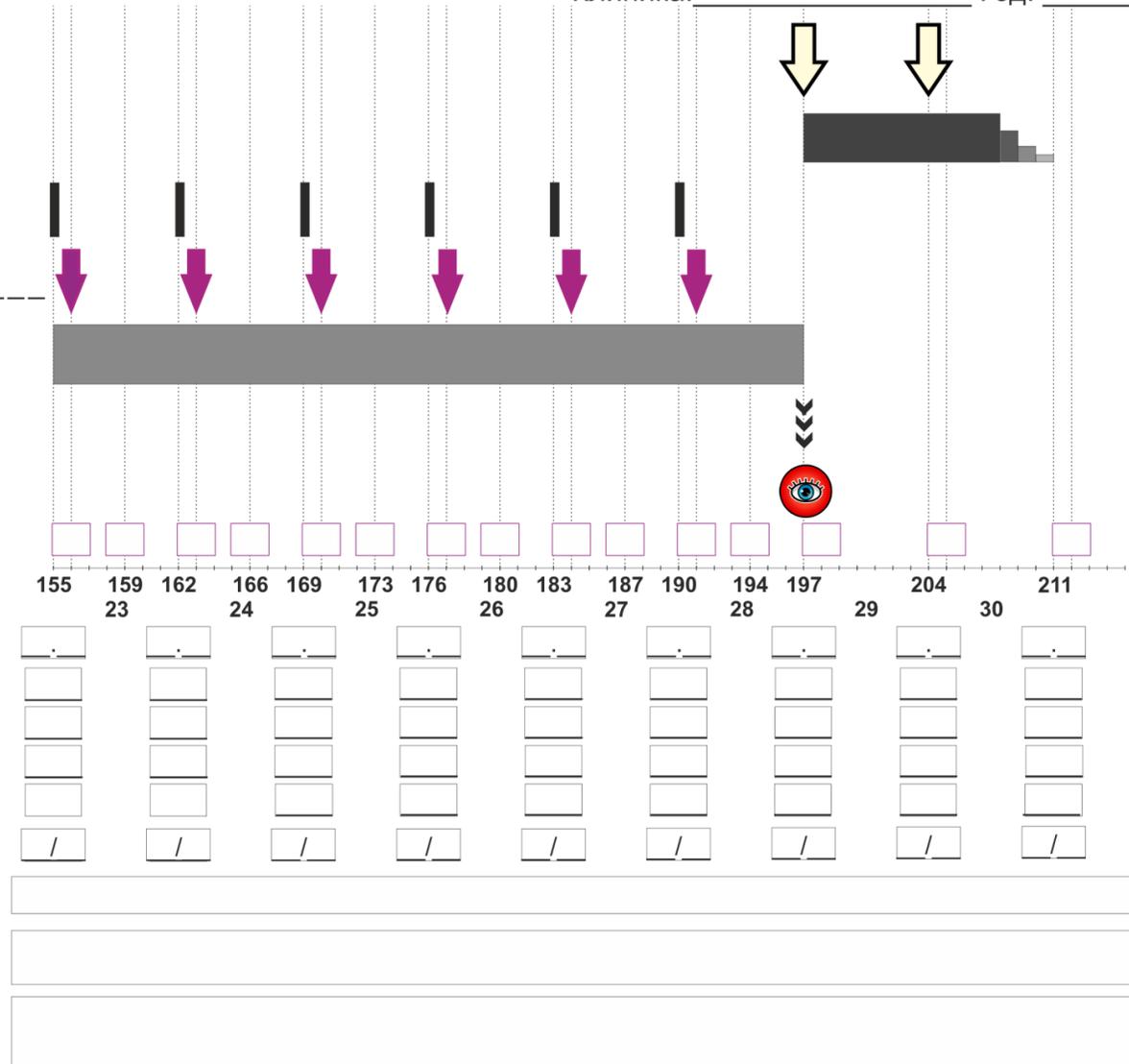
гемоглобин (г/л)

Амилаза/глюкоза

Аллергия/ Панкреатит

Наличие инфекции  
(указать тяжесть, очаги)

Неврологические проблемы:  
(судороги, нейропатии, парезы,  
нарушения сознания)



## Группа t1221 ImRG

ИССЛЕДОВАНИЕ ALL-MB 2015. ГРУППА 1221-ImR

ИНДУКЦИЯ РЕМИССИИ: DEXA CONSTANT

Пациент: \_\_\_\_\_ Д.р.: \_\_\_\_ . \_\_\_\_ . \_\_\_\_

Клиника: \_\_\_\_\_ Год: \_\_\_\_\_

PEG 1000 U/m<sup>2</sup>(i.v.): \_\_\_\_\_

DNR 45 mg/m<sup>2</sup>(i.v.): \_\_\_\_\_

VCR 1,5 mg/m<sup>2</sup>(i.v.): \_\_\_\_\_

DEXA 6 mg/m<sup>2</sup>(p.o.): \_\_\_\_\_

TIT

ASP\_LEV

MRD

BMP

День

Дата

Лейкоциты

нейтрофилы(абс)

тромбоциты

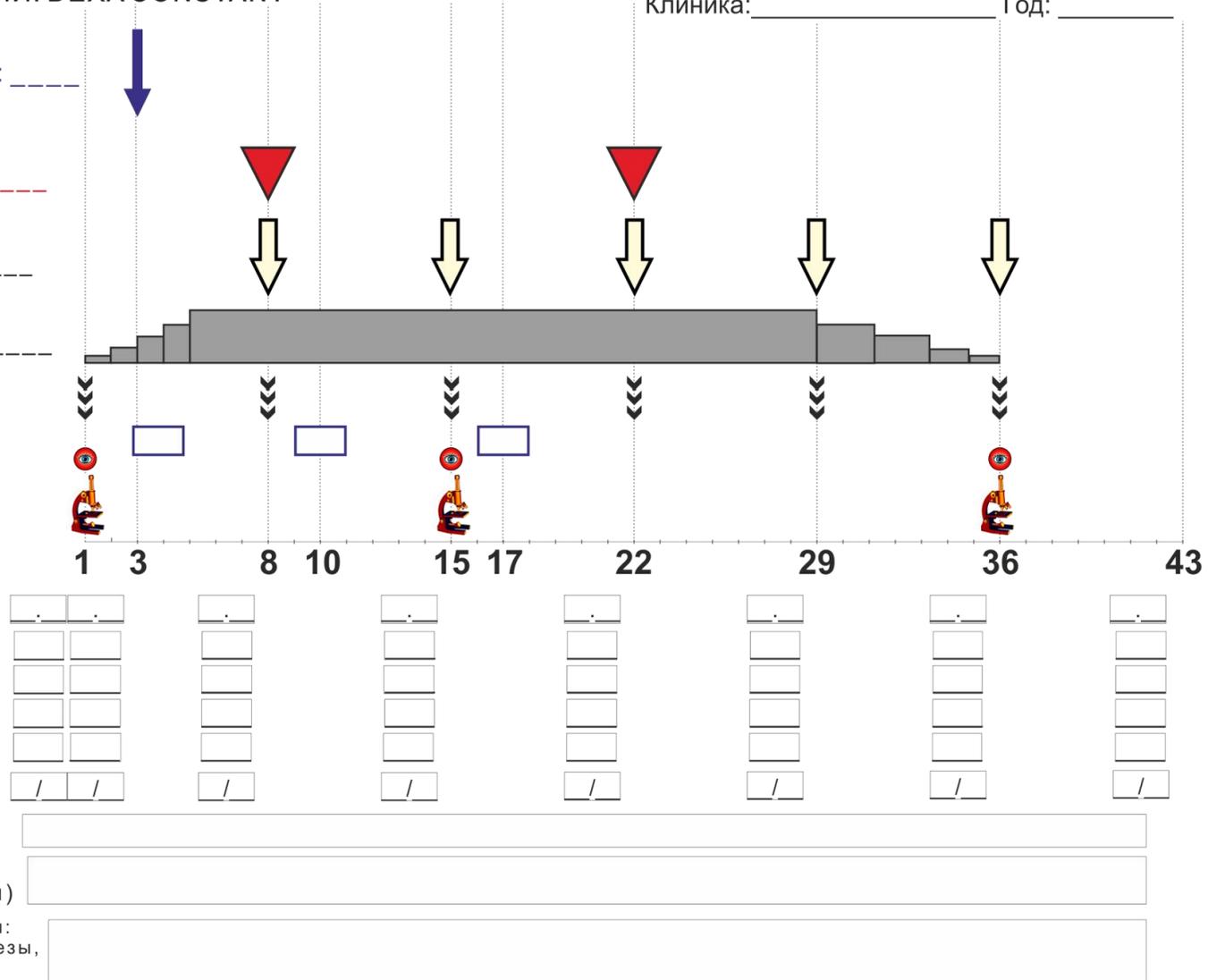
гемоглобин (г/л)

Амилаза/глюкоза

Геморрагии

Наличие инфекции  
(указать тяжесть, очаги)

Неврологические проблемы:  
(судороги, нейропатии, парезы,  
нарушения сознания)



ИССЛЕДОВАНИЕ ALL-MB 2015. ГРУППА 1221-ImR  
 ИНДУКЦИЯ РЕМИССИИ: DEXA INTERMITTENT

Пациент: \_\_\_\_\_ Д.р.: \_\_\_\_\_.  
 Клиника: \_\_\_\_\_ Год: \_\_\_\_\_

PEG 1000 U/m<sup>2</sup>(i.v.): \_\_\_\_\_

DNR 45 mg/m<sup>2</sup>(i.v.): \_\_\_\_\_

VCR 1,5 mg/m<sup>2</sup>(i.v.): \_\_\_\_\_

DEXA 6 mg/m<sup>2</sup>(p.o.): \_\_\_\_\_

TIT  
 ASP\_LEV  
 MRD  
 BMP

День

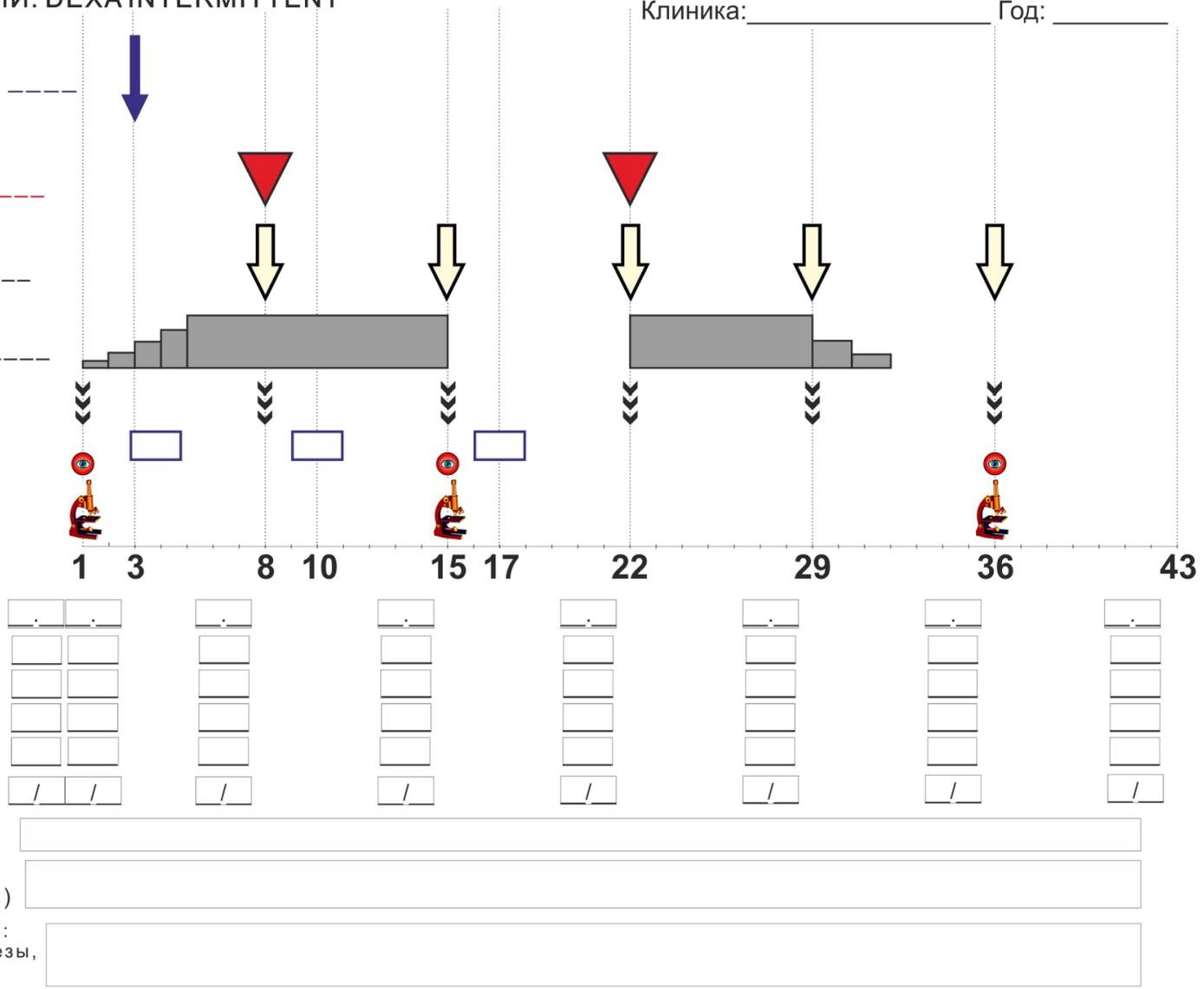
Дата

Лейкоциты  
 нейтрофилы(абс)  
 тромбоциты  
 гемоглобин (г/л)  
 Амилаза/глюкоза

Геморрагии

Наличие инфекции  
 (указать тяжесть, очаги)

Неврологические проблемы:  
 (судороги, нейропатии, парезы,  
 нарушения сознания)



ИССЛЕДОВАНИЕ ALL-MB 2015 ГРУППА 1221-ImR  
 КОНСОЛИДАЦИЯ I

Пациент: \_\_\_\_\_ Д.р.: \_\_\_\_\_.  
 Клиника: \_\_\_\_\_ Год: \_\_\_\_\_

**DNR 30 mg/m<sup>2</sup>(i.v.):** -----

VCR 1,5 mg/m<sup>2</sup>(i.v.): -----

DEXA 6mg/m<sup>2</sup>(p.o.): -----

MTX 30mg/m<sup>2</sup>(i.m.): -----

COLI-ASP 10 000U/m<sup>2</sup>(i.m.): -----

6-MP 50mg/m<sup>2</sup>(p.o.): -----

TIT

MRD

ASP\_LEV

День  
Неделя

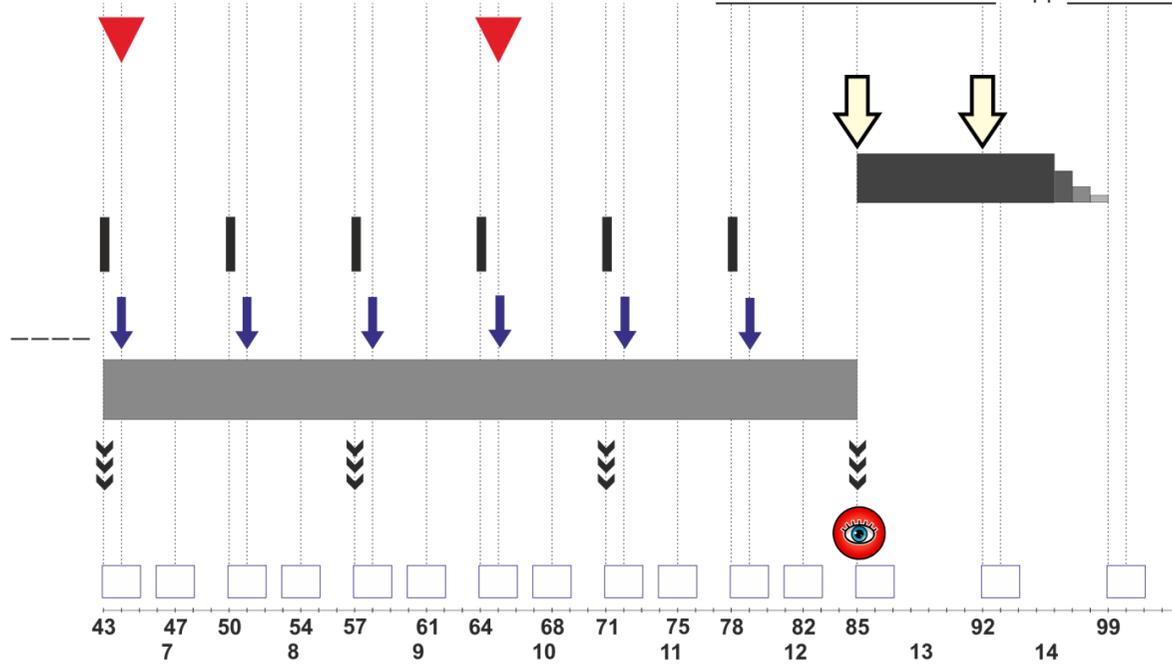
Дата

Лейкоциты  
 нейтрофилы(абс)  
 тромбоциты  
 гемоглобин (г/л)  
 Амилаза/глюкоза

Аллергия/ Панкреатит

Наличие инфекции  
 (указать тяжесть, очаги)

Неврологические проблемы:  
 (судороги, neuropatii, парезы,  
 нарушения сознания)



Параметр	43	47	50	54	57	61	64	68	71	75	78	82	85	92	99
Лейкоциты	<input type="text"/>														
нейтрофилы(абс)	<input type="text"/>														
тромбоциты	<input type="text"/>														
гемоглобин (г/л)	<input type="text"/>														
Амилаза/глюкоза	<input type="text"/>														
Аллергия/ Панкреатит	<input type="text"/>														
Наличие инфекции (указать тяжесть, очаги)	<input type="text"/>														
Неврологические проблемы: (судороги, neuropatii, парезы, нарушения сознания)	<input type="text"/>														

ИССЛЕДОВАНИЕ ALL-MB 2015. ГРУППА 1221-ImR  
 КОНСОЛИДАЦИЯ II

Пациент: \_\_\_\_\_ Д.р.: \_\_\_\_ . \_\_\_\_ . \_\_\_\_

Рост/вес: \_\_\_\_\_ Год: \_\_\_\_\_

**DNR 30 mg/m<sup>2</sup>(i.v.):** -----

VCR 1,5 mg/m<sup>2</sup>(i.v.): -----

DEXA 6mg/m<sup>2</sup>(p.o.): -----

MTX 30mg/m<sup>2</sup>(i.m.): -----

COLI-ASP 10 000U/m<sup>2</sup>(i.m.): -----

6-MP 50mg/m<sup>2</sup>(p.o.): -----

TIT

MRD

ASP\_LEV

День  
Неделя

Дата

Лейкоциты

нейтрофилы(абс)

тромбоциты

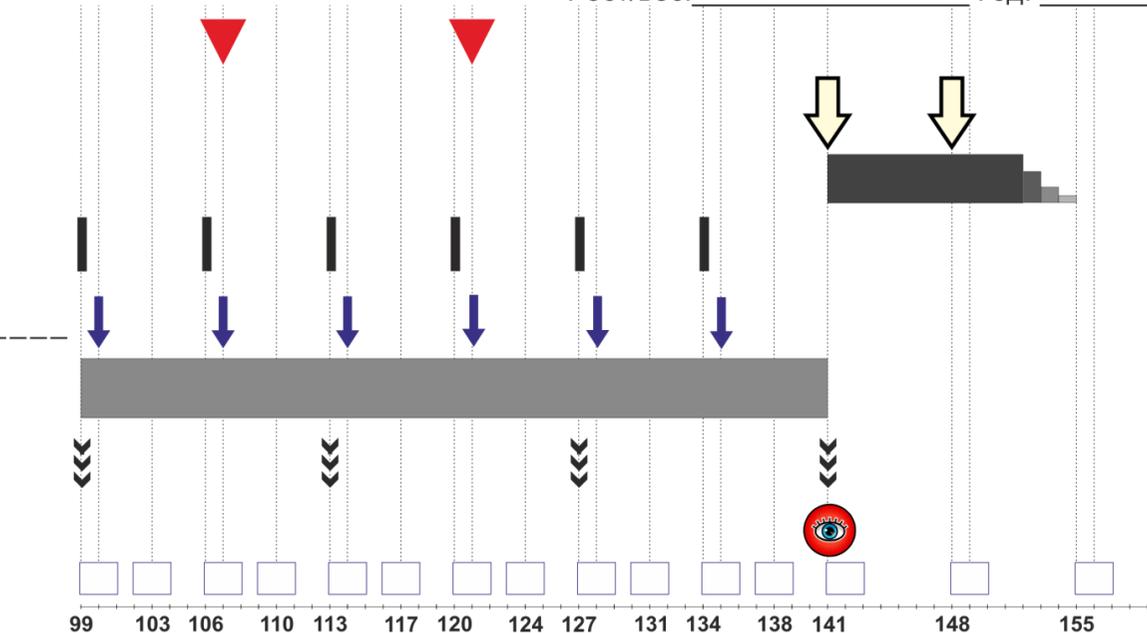
гемоглобин (г/л)

Амилаза/глюкоза

Аллергия/Панкреатит

Наличие инфекции  
(указать тяжесть, очаги)

Неврологические проблемы:  
(судороги, нейропатии, парезы,  
нарушения сознания)



99	103	106	110	113	117	120	124	127	131	134	138	141	148	155
15	15	16	16	17	17	18	18	19	19	20	20	21	22	22
<input type="text"/>														
<input type="text"/>														
<input type="text"/>														
<input type="text"/>														
<input type="text"/>														

ИССЛЕДОВАНИЕ ALL-MB 2015. ГРУППА 1221-ImR  
 КОНСОЛИДАЦИЯ III

Пациент: \_\_\_\_\_ Д.р.: \_\_\_\_\_.  
 Рост/вес: \_\_\_\_\_ Год: \_\_\_\_\_

**DNR 30 mg/m<sup>2</sup>(i.v.):** -----

VCR 1,5 mg/m<sup>2</sup>(i.v.): -----

DEXA 6mg/m<sup>2</sup>(p.o.): -----

MTX 30mg/m<sup>2</sup>(i.m.): -----

COLI-ASP 10 000U/m<sup>2</sup>(i.m.): -----

6-MP 50mg/m<sup>2</sup>(p.o.): -----

TIT

MRD

ASP\_LEV

День  
Неделя

Дата

Лейкоциты

нейтрофилы(абс)

тромбоциты

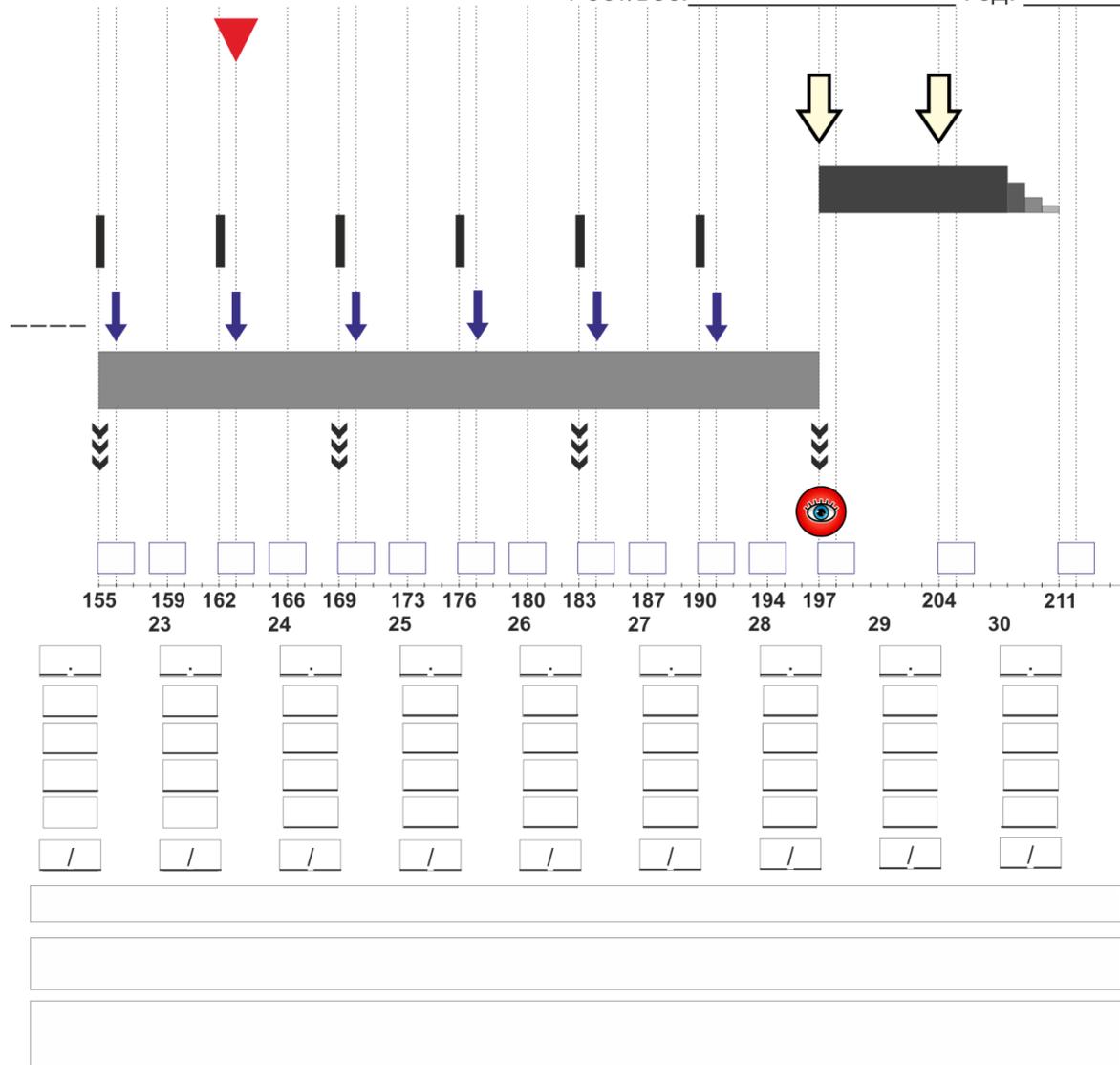
гемоглобин (г/л)

Амилаза/глюкоза

Аллергия/Панкреатит

Наличие инфекции  
(указать тяжесть, очаги)

Неврологические проблемы:  
(судороги, нейропатии, парезы,  
нарушения сознания)



## Группа T-LR

ИССЛЕДОВАНИЕ ALL-MB 2015. ГРУППА T-low risk

ИНДУКЦИЯ РЕМИССИИ: ВЕТВЬ IDA

Пациент: \_\_\_\_\_ Д.р.: \_\_\_\_ . \_\_\_\_ . \_\_\_\_

Клиника: \_\_\_\_\_ Год: \_\_\_\_\_

PEG 1000 U/m<sup>2</sup>(i.v.): \_\_\_\_\_

IDA 10 mg/m<sup>2</sup>(i.v.): \_\_\_\_\_

VCR 1,5 mg/m<sup>2</sup>(i.v.): \_\_\_\_\_

DEXA 6 mg/m<sup>2</sup>(p.o.): \_\_\_\_\_

TIT  
ASP\_LEV

MRD  
BMP

День

Дата

Лейкоциты

нейтрофилы(абс)

тромбоциты

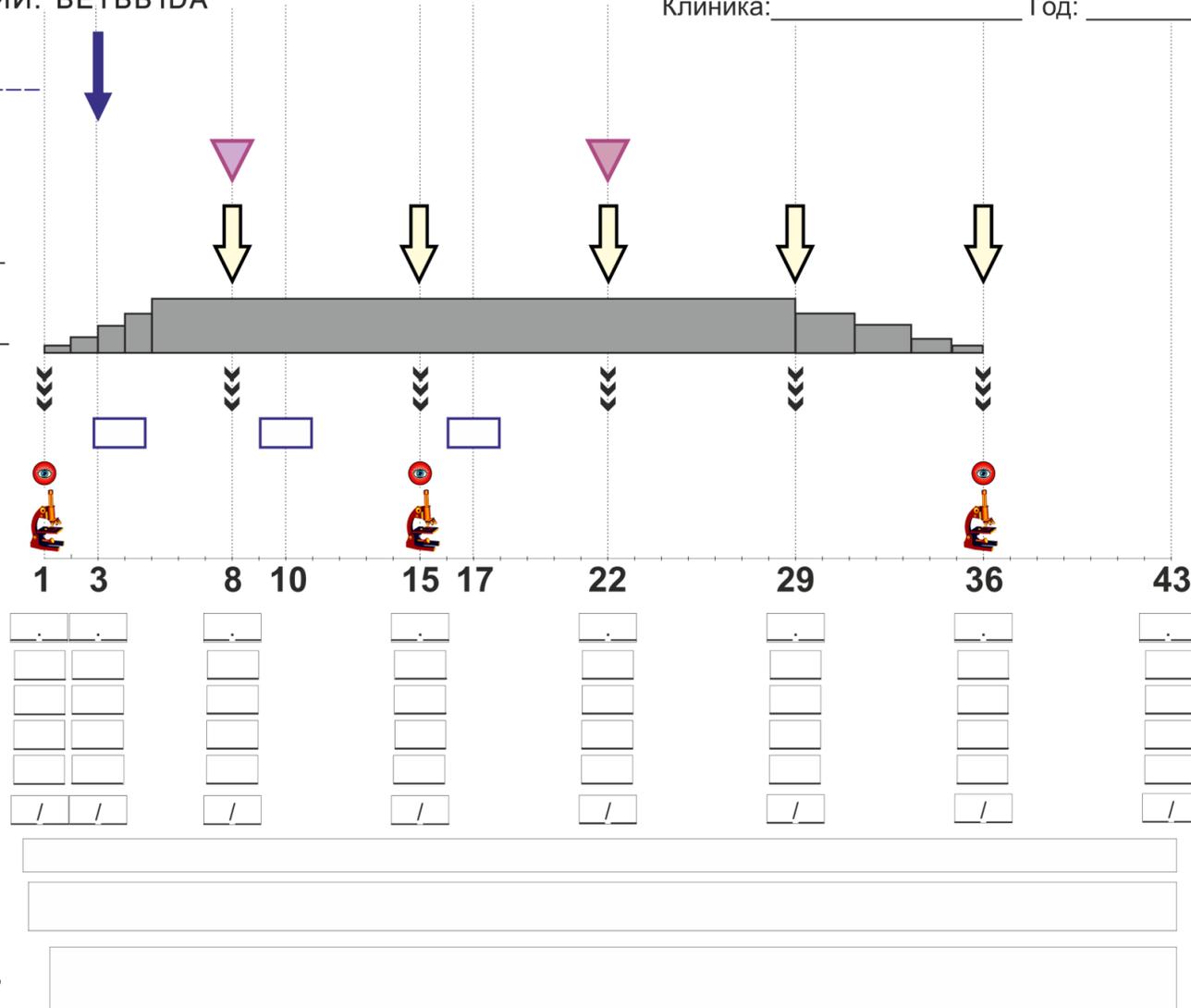
гемоглобин (г/л)

Амилаза/глюкоза

Геморрагии

Наличие инфекции  
(указать тяжесть, очаги)

Неврологические проблемы:  
(судороги, нейропатии, парезы,  
нарушения сознания)



ИССЛЕДОВАНИЕ ALL-MB 2015. ГРУППА T-low risk

ИНДУКЦИЯ РЕМИССИИ: ВЕТВЬ DNR

Пациент: \_\_\_\_\_ Д.р.: \_\_\_\_ . \_\_\_\_ . \_\_\_\_

Клиника: \_\_\_\_\_ Год: \_\_\_\_\_

PEG 1000 U/m<sup>2</sup>(i.v.): \_\_\_\_\_

DNR 45 mg/m<sup>2</sup>(i.v.): \_\_\_\_\_

VCR 1,5 mg/m<sup>2</sup>(i.v.): \_\_\_\_\_

DEXA 6 mg/m<sup>2</sup>(p.o.): \_\_\_\_\_

TIT  
ASP\_LEV

MRD  
BMP

День

Дата

Лейкоциты  
нейтрофилы(абс)

тромбоциты

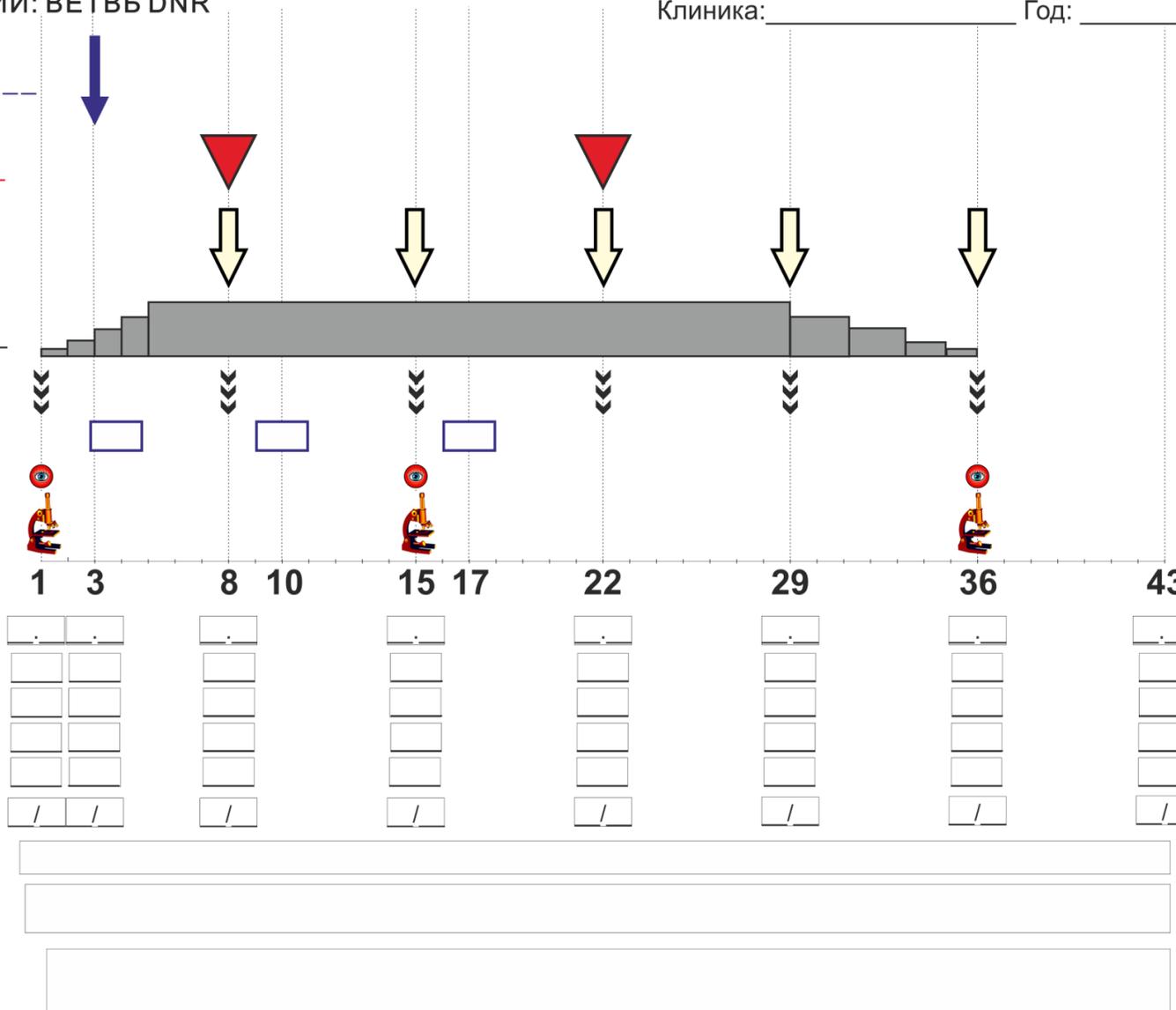
гемоглобин (г/л)

Амилаза/глюкоза

Геморрагии

Наличие инфекции  
(указать тяжесть, очаги)

Неврологические проблемы:  
(судороги, нейропатии, парезы,  
нарушения сознания)



ИССЛЕДОВАНИЕ ALL-MB 2015 ГРУППА T-low risk  
 КОНСОЛИДАЦИЯ I ВЕТВЬ IDA

Пациент: \_\_\_\_\_ Д.р.: \_\_\_\_ . \_\_\_\_ . \_\_\_\_  
 Клиника: \_\_\_\_\_ Год: \_\_\_\_\_

- IDA 8 mg/m<sup>2</sup>(i.v.): \_\_\_\_\_
- VCR 1,5 mg/m<sup>2</sup>(i.v.): \_\_\_\_\_
- DEXA 6mg/m<sup>2</sup>(p.o.): \_\_\_\_\_
- MTX 30mg/m<sup>2</sup>(i.m.): \_\_\_\_\_
- COLI-ASP 10 000U/m<sup>2</sup>(i.m.): \_\_\_\_\_
- 6-MP 50mg/m<sup>2</sup>(p.o.): \_\_\_\_\_

TIT

MRD

ASP\_LEV

День  
Неделя

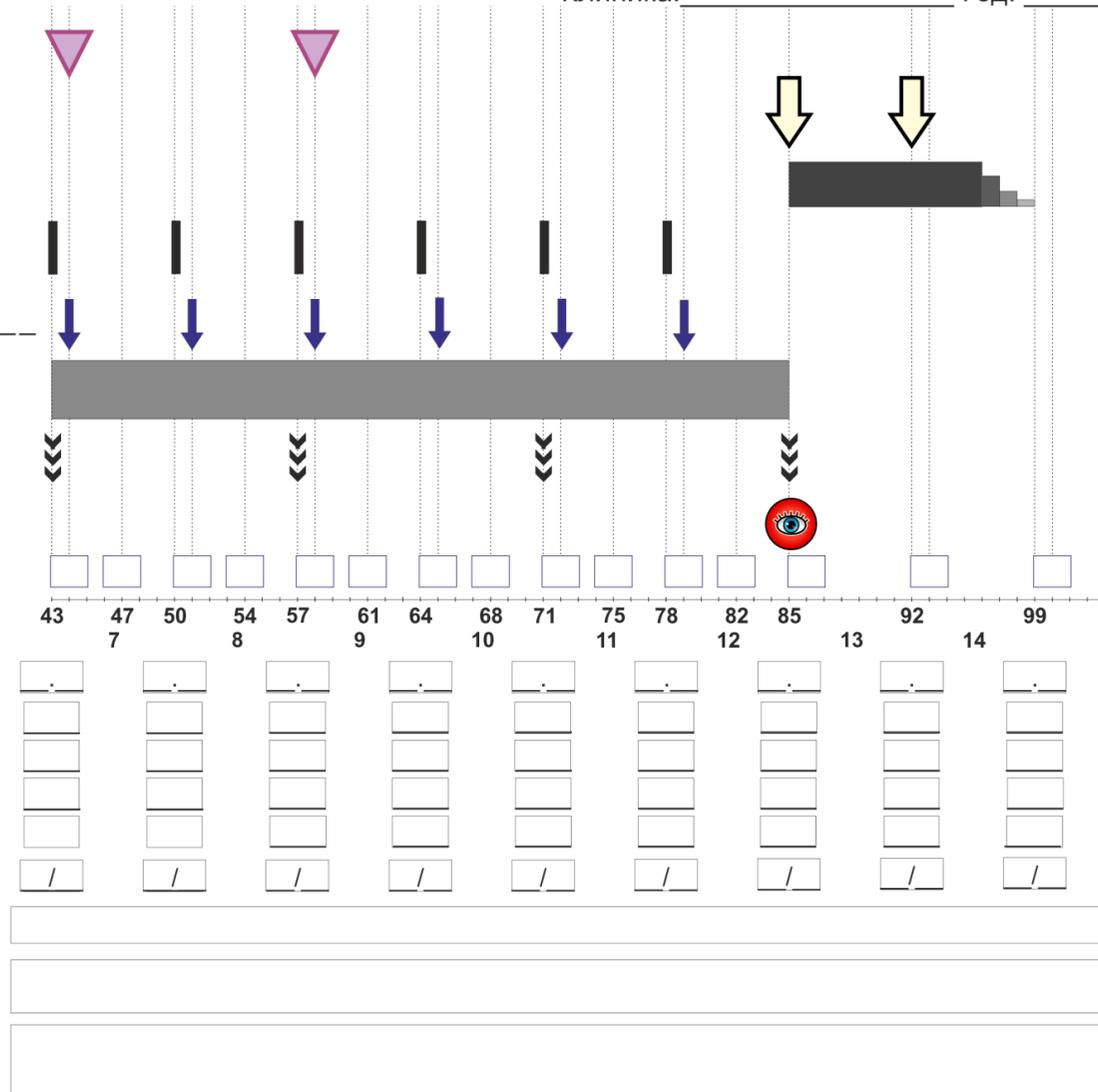
Дата

- Лейкоциты
- нейтрофилы(абс)
- тромбоциты
- гемоглобин (г/л)
- Амилаза/глюкоза

Аллергия/Панкреатит

Наличие инфекции  
(указать тяжесть, очаги)

Неврологические проблемы:  
(судороги, нейропатии, парезы,  
нарушения сознания)



**ИССЛЕДОВАНИЕ ALL-MB 2015 ГРУППА T-low risk  
 КОНСОЛИДАЦИЯ I ВЕТЬ DNR**

Пациент: \_\_\_\_\_ Д.р.: \_\_\_\_ . \_\_\_\_ . \_\_\_\_

Клиника: \_\_\_\_\_ Год: \_\_\_\_\_

DNR 30 mg/m<sup>2</sup>(i.v.): \_\_\_\_\_

VCR 1,5 mg/m<sup>2</sup>(i.v.): \_\_\_\_\_

DEXA 6mg/m<sup>2</sup>(p.o.): \_\_\_\_\_

MTX 30mg/m<sup>2</sup>(i.m.): \_\_\_\_\_

COLI-ASP 10 000U/m<sup>2</sup>(i.m.): \_\_\_\_\_

6-MP 50mg/m<sup>2</sup>(p.o.): \_\_\_\_\_

**TIT**

**MRD**

**ASP\_LEV**

День  
Неделя

**Дата**

Лейкоциты

нейтрофилы(абс)

тромбоциты

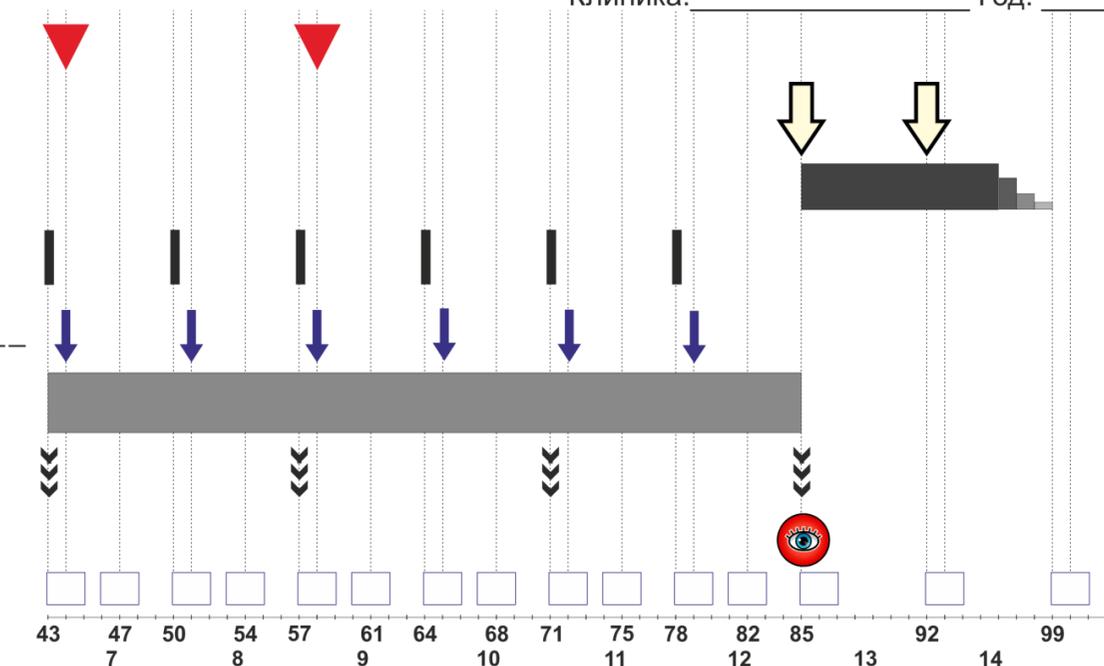
гемоглобин (г/л)

Амилаза/глюкоза

Аллергия/ Панкреатит

Наличие инфекции  
(указать тяжесть, очаги)

Неврологические проблемы:  
(судороги, нейропатии, парезы,  
нарушения сознания)



43	47	50	54	57	61	64	68	71	75	78	82	85	92	99
	7		8		9		10		11		12		13	14
..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..
/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
Аллергия/ Панкреатит														
Наличие инфекции (указать тяжесть, очаги)														
Неврологические проблемы: (судороги, нейропатии, парезы, нарушения сознания)														

**ИССЛЕДОВАНИЕ ALL-MB 2015. ГРУППА T-low risk**  
**КОНСОЛИДАЦИЯ II: ВЕТВЬ IDA**

Пациент: \_\_\_\_\_ Д.р.: \_\_\_\_ . \_\_\_\_ . \_\_\_\_  
 Рост/вес: \_\_\_\_\_ Год: \_\_\_\_\_

IDA 8 mg/m<sup>2</sup>(i.v.): \_\_\_\_\_  
 VCR 1,5 mg/m<sup>2</sup>(i.v.): \_\_\_\_\_  
 DEXA 6mg/m<sup>2</sup>(p.o.): \_\_\_\_\_  
 MTX 30mg/m<sup>2</sup>(i.m.): \_\_\_\_\_  
 COLI-ASP 10 000U/m<sup>2</sup>(i.m.): \_\_\_\_\_  
 6-MP 50mg/m<sup>2</sup>(p.o.): \_\_\_\_\_

**TIT**

**MRD**

**ASP\_LEV**

День  
Неделя

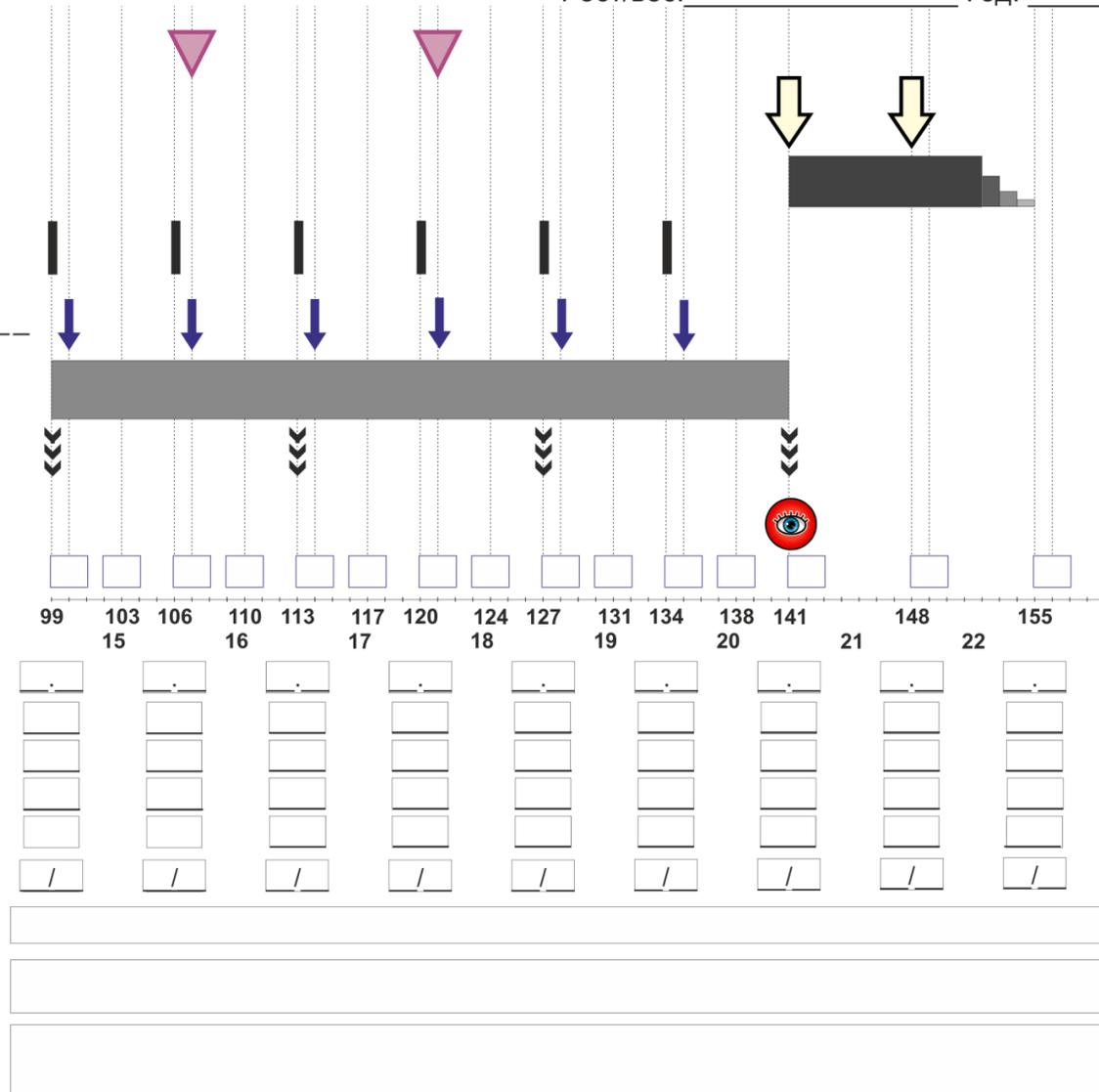
**Дата**

Лейкоциты  
 нейтрофилы(абс)  
 тромбоциты  
 гемоглобин (г/л)  
 Амилаза/глюкоза

Аллергия/Панкреатит

Наличие инфекции  
 (указать тяжесть, очаги)

Неврологические проблемы:  
 (судороги, нейропатии, парезы,  
 нарушения сознания)



ИССЛЕДОВАНИЕ ALL-MB 2015. ГРУППА T-low risk  
 КОНСОЛИДАЦИЯ II: ВЕТВЬ DNR

Пациент: \_\_\_\_\_ Д.р.: \_\_\_\_ . \_\_\_\_ . \_\_\_\_  
 Рост/вес: \_\_\_\_\_ Год: \_\_\_\_\_

DNR 30 mg/m<sup>2</sup>(i.v.): \_\_\_\_\_

VCR 1,5 mg/m<sup>2</sup>(i.v.): \_\_\_\_\_

DEXA 6mg/m<sup>2</sup>(p.o.): \_\_\_\_\_

MTX 30mg/m<sup>2</sup>(i.m.): \_\_\_\_\_

COLI-ASP 10 000U/m<sup>2</sup>(i.m.): \_\_\_\_\_

6-MP 50mg/m<sup>2</sup>(p.o.): \_\_\_\_\_

TIT

MRD

ASP\_LEV

День  
Неделя

Дата

Лейкоциты

нейтрофилы(абс)

тромбоциты

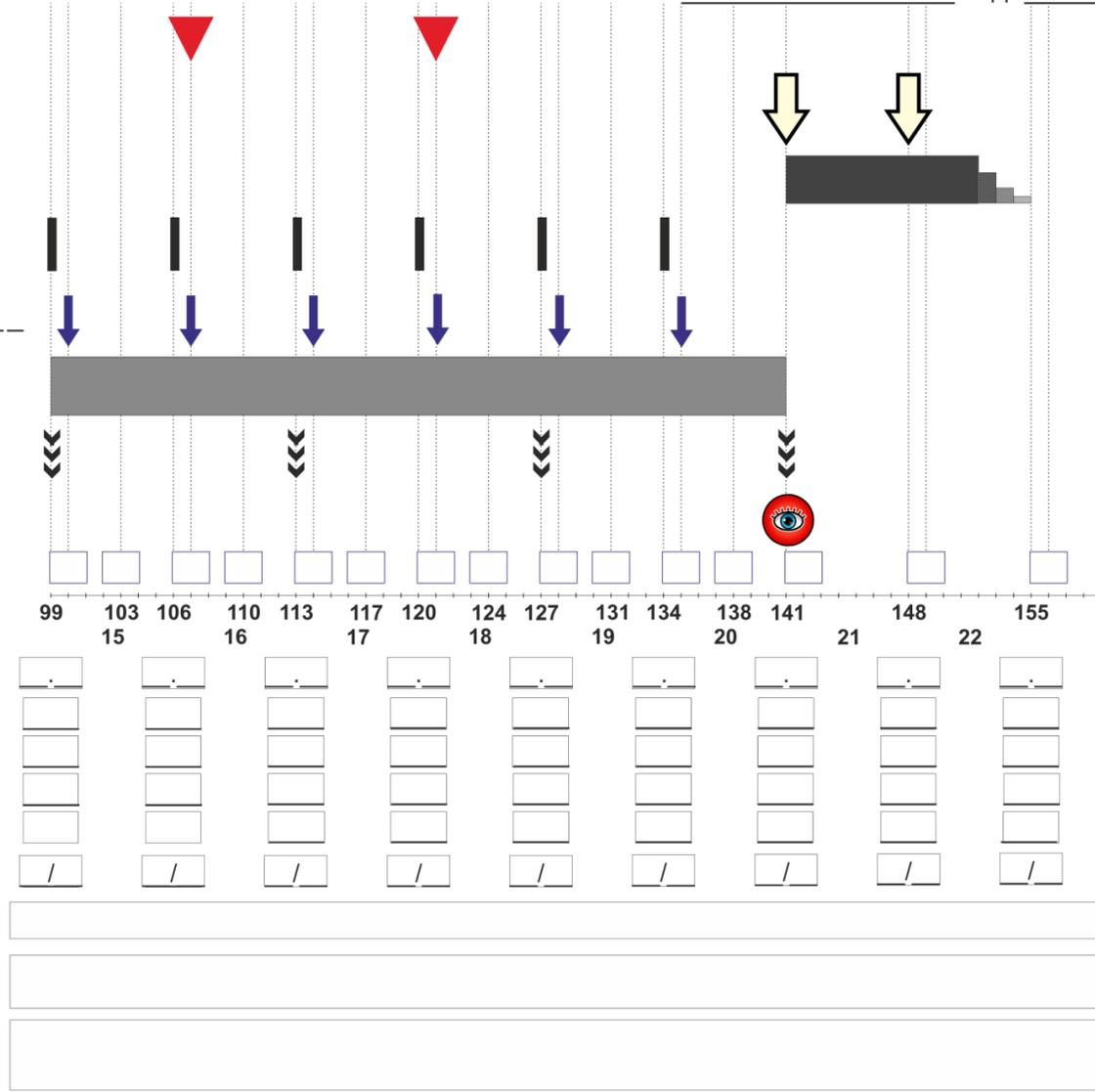
гемоглобин (г/л)

Амилаза/глюкоза

Аллергия/ Панкреатит

Наличие инфекции  
(указать тяжесть, очаги)

Неврологические проблемы:  
(судороги, нейропатии, парезы,  
нарушения сознания)



ИССЛЕДОВАНИЕ ALL-MB 2015. ГРУППА T-low risk  
 КОНСОЛИДАЦИЯ III: ВЕТВЬ IDA

Пациент: \_\_\_\_\_ Д.р.: \_\_\_\_ . \_\_\_\_ . \_\_\_\_  
 Рост/вес: \_\_\_\_\_ Год: \_\_\_\_\_

IDA 8 mg/m<sup>2</sup>(i.v.): \_\_\_\_\_  
 VCR 1,5 mg/m<sup>2</sup>(i.v.): \_\_\_\_\_  
 DEXA 6mg/m<sup>2</sup>(p.o.): \_\_\_\_\_  
 MTX 30mg/m<sup>2</sup>(i.m.): \_\_\_\_\_  
 COLI-ASP 10 000U/m<sup>2</sup>(i.m.): \_\_\_\_\_  
 6-MP 50mg/m<sup>2</sup>(p.o.): \_\_\_\_\_

TIT

MRD

ASP\_LEV

День  
Неделя

Дата

Лейкоциты

нейтрофилы(абс)

тромбоциты

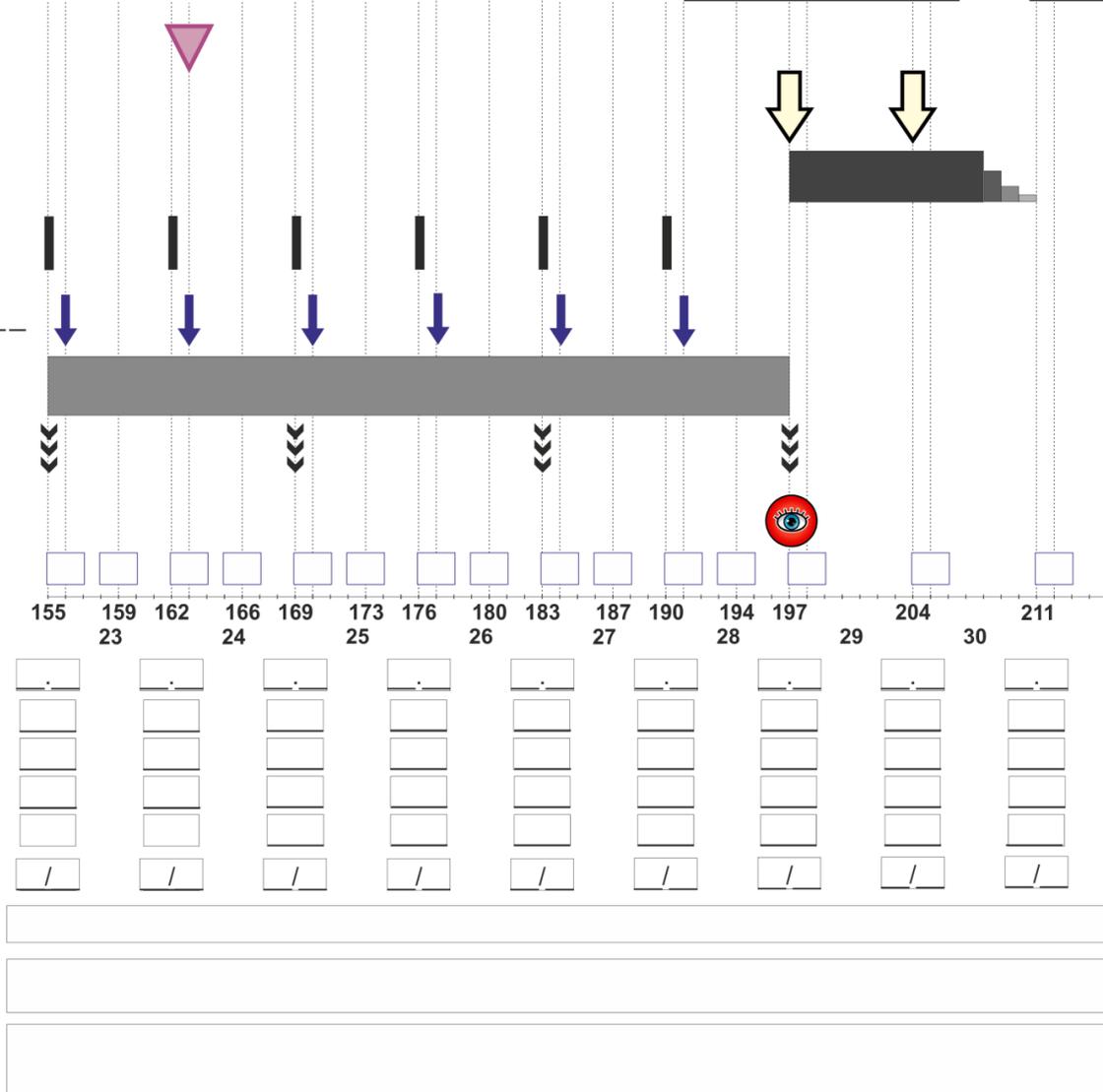
гемоглобин (г/л)

Амилаза/глюкоза

Аллергия/Панкреатит

Наличие инфекции  
(указать тяжесть, очаги)

Неврологические проблемы:  
(судороги, нейропатии, парезы,  
нарушения сознания)



ИССЛЕДОВАНИЕ ALL-MB 2015. ГРУППА T-low risk  
 КОНСОЛИДАЦИЯ III: ВЕТЬ DNR

Пациент: \_\_\_\_\_ Д.р.: \_\_\_\_ . \_\_\_\_ . \_\_\_\_

Рост/вес: \_\_\_\_\_ Год: \_\_\_\_\_

DNR 30 mg/m<sup>2</sup>(i.v.): \_\_\_\_\_

VCR 1,5 mg/m<sup>2</sup>(i.v.): \_\_\_\_\_

DEXA 6mg/m<sup>2</sup>(p.o.): \_\_\_\_\_

MTX 30mg/m<sup>2</sup>(i.m.): \_\_\_\_\_

COLI-ASP 10 000U/m<sup>2</sup>(i.m.): \_\_\_\_\_

6-MP 50mg/m<sup>2</sup>(p.o.): \_\_\_\_\_

TIT

MRD

ASP\_LEV

День  
Неделя

Дата

Лейкоциты

нейтрофилы(абс)

тромбоциты

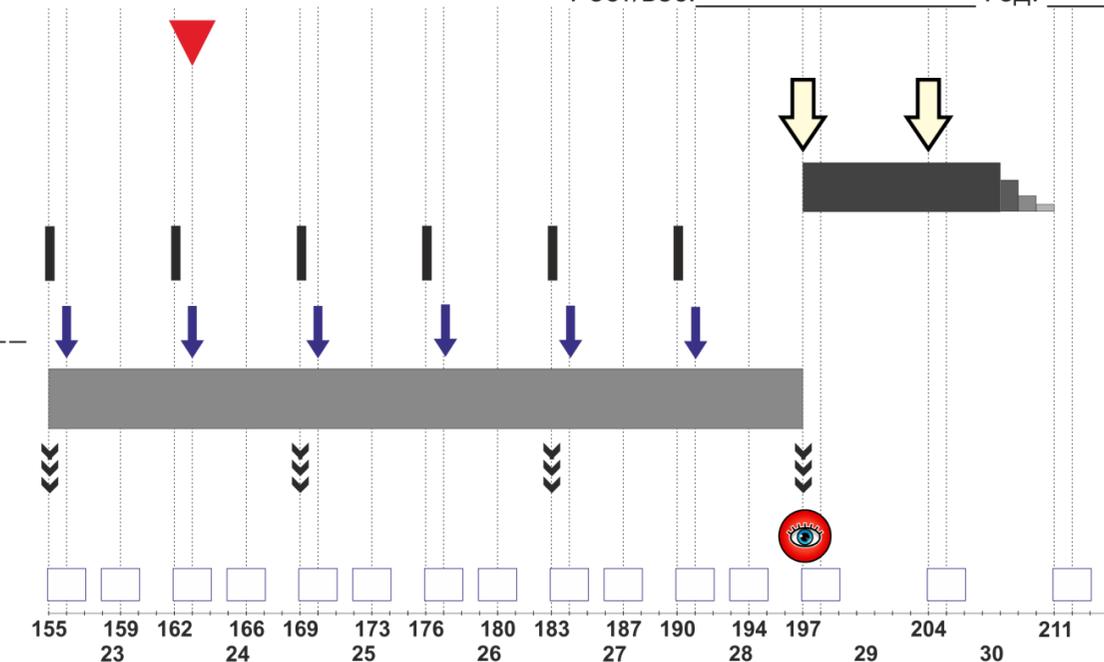
гемоглобин (г/л)

Амилаза/глюкоза

Аллергия/Панкреатит

Наличие инфекции  
(указать тяжесть, очаги)

Неврологические проблемы:  
(судороги, нейропатии, парезы,  
нарушения сознания)



155	159	162	166	169	173	176	180	183	187	190	194	197	204	211
23		24		25		26		27		28		29	30	
..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..
/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
Аллергия/Панкреатит														
Наличие инфекции (указать тяжесть, очаги)														
Неврологические проблемы: (судороги, нейропатии, парезы, нарушения сознания)														

## Группа T-IR

ИССЛЕДОВАНИЕ ALL-MB 2015. ГРУППА T-Intermediate risk

ИНДУКЦИЯ РЕМИССИИ: PROTOCOL IB -

Пациент: \_\_\_\_\_ Д.р.: \_\_\_\_ . \_\_\_\_ . \_\_\_\_

Клиника: \_\_\_\_\_ Год: \_\_\_\_\_

PEG 1000 U/m<sup>2</sup>(i.v.): \_\_\_\_\_

DNR 45 mg/m<sup>2</sup>(i.v.): \_\_\_\_\_

VCR 1,5 mg/m<sup>2</sup>(i.v.): \_\_\_\_\_

DEXA 6 mg/m<sup>2</sup>(p.o.): \_\_\_\_\_

TIT

ASP\_LEV

MRD

BMP

День

Дата

Лейкоциты

нейтрофилы(абс)

тромбоциты

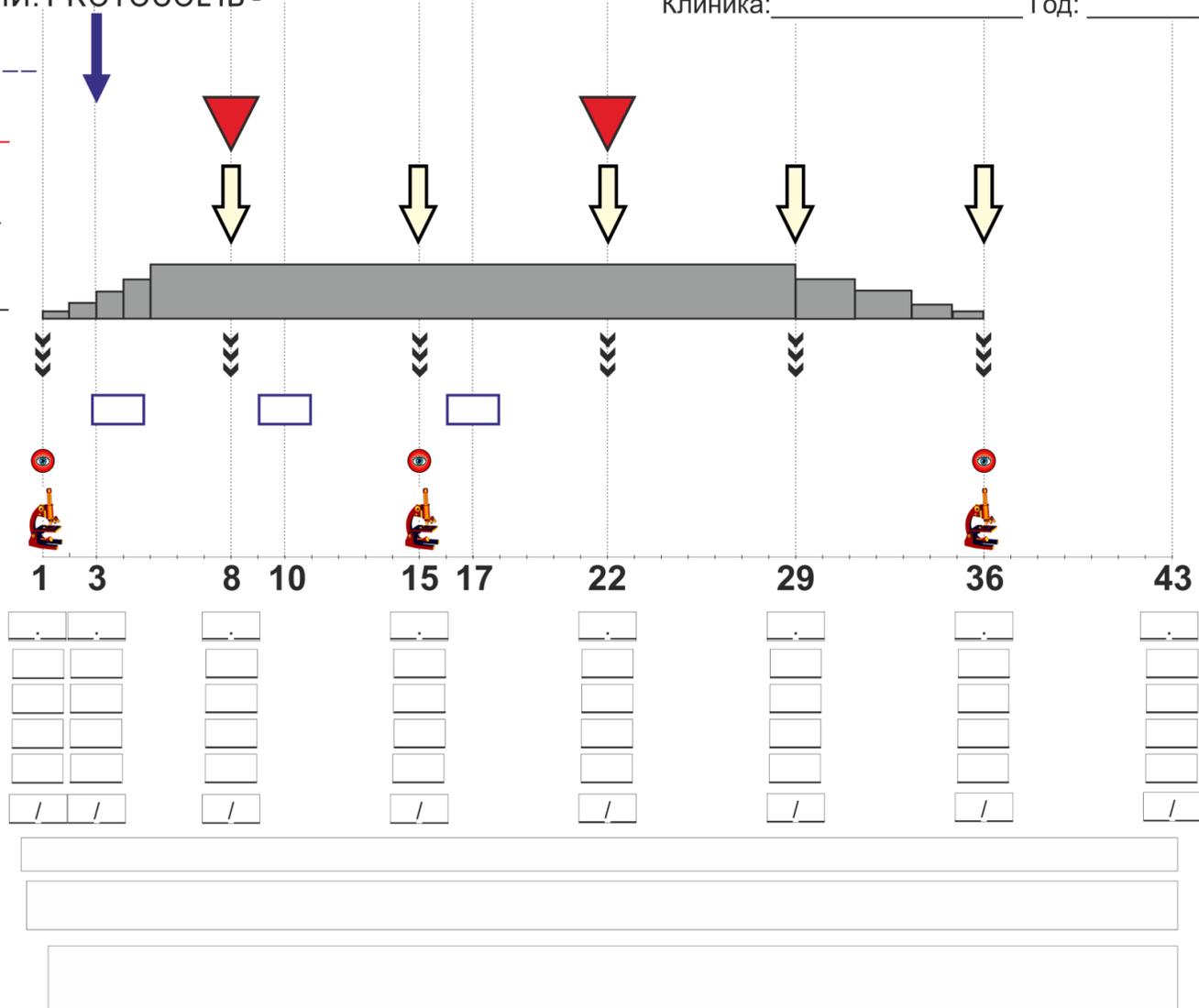
гемоглобин (г/л)

Амилаза/глюкоза

Геморрагии

Наличие инфекции  
(указать тяжесть, очаги)

Неврологические проблемы:  
(судороги, нейропатии, парезы,  
нарушения сознания)



ИССЛЕДОВАНИЕ ALL-MB 2015. ГРУППА T-Intermediate risk

ИНДУКЦИЯ РЕМИССИИ: PROTOCOL IB+

PEG 1000 U/m<sup>2</sup>

DNR 45 mg/m<sup>2</sup>

VCR 1,5 mg/m<sup>2</sup>

DEXA 6 mg/m<sup>2</sup>

CPM 1000 mg/m<sup>2</sup>

Ara-C 75 mg/m<sup>2</sup>

6-MP 60 mg/m<sup>2</sup>

TIT

ASP\_LEV

MRD

BMP

День

Дата

Лейкоциты

нейтрофилы(абс)

тромбоциты

гемоглобин (г/л)

Амилаза/глюкоза

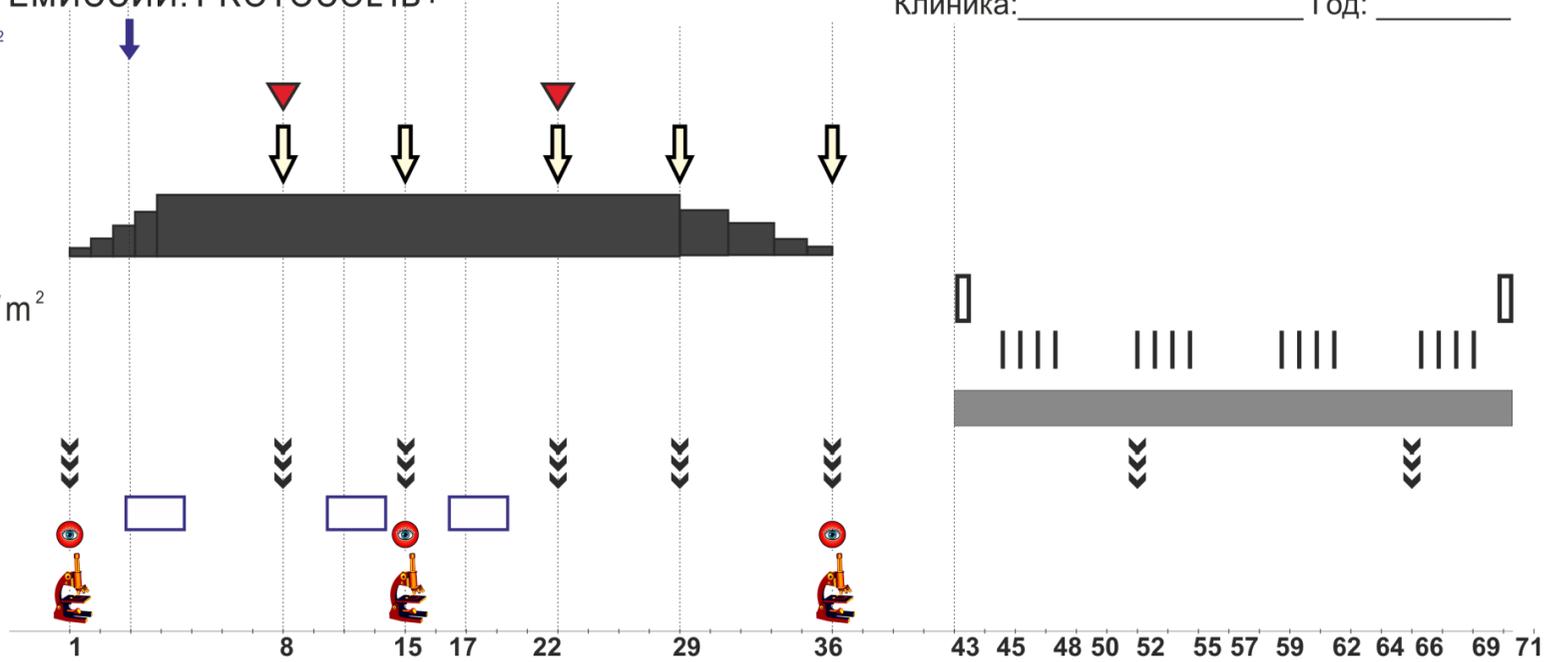
Геморрагии

Наличие инфекции  
(указать тяжесть, очаги)

Неврологические проблемы:  
(судороги, нейропатии, парезы,  
нарушения сознания)

Пациент: \_\_\_\_\_ Д.р.: \_\_\_\_.

Клиника: \_\_\_\_\_ Год: \_\_\_\_\_



Дата								
Лейкоциты								
нейтрофилы(абс)								
тромбоциты								
гемоглобин (г/л)								
Амилаза/глюкоза	/	/	/	/	/	/	/	/

Геморрагии

Наличие инфекции  
(указать тяжесть, очаги)

Неврологические проблемы:  
(судороги, нейропатии, парезы,  
нарушения сознания)

ИССЛЕДОВАНИЕ ALL-MB 2015. ГРУППА T-Intermediate risk  
 ИНДУКЦИЯ РЕМИССИИ: PROTOCOL IB+ (first part)

Пациент: \_\_\_\_\_ Д.р.: \_\_\_\_\_.  
 Клиника: \_\_\_\_\_ Год: \_\_\_\_\_

PEG 1000 U/m<sup>2</sup>(i.v.): \_\_\_\_\_

DNR 45 mg/m<sup>2</sup>:(i.v.): \_\_\_\_\_

VCR 1,5 mg/m<sup>2</sup>(i.v.): \_\_\_\_\_

DEXA 6 mg/m<sup>2</sup>(p.o.): \_\_\_\_\_

TIT  
 ASP\_LEV

MRD  
 BMP

День

Дата

Лейкоциты  
 нейтрофилы(абс)

тромбоциты

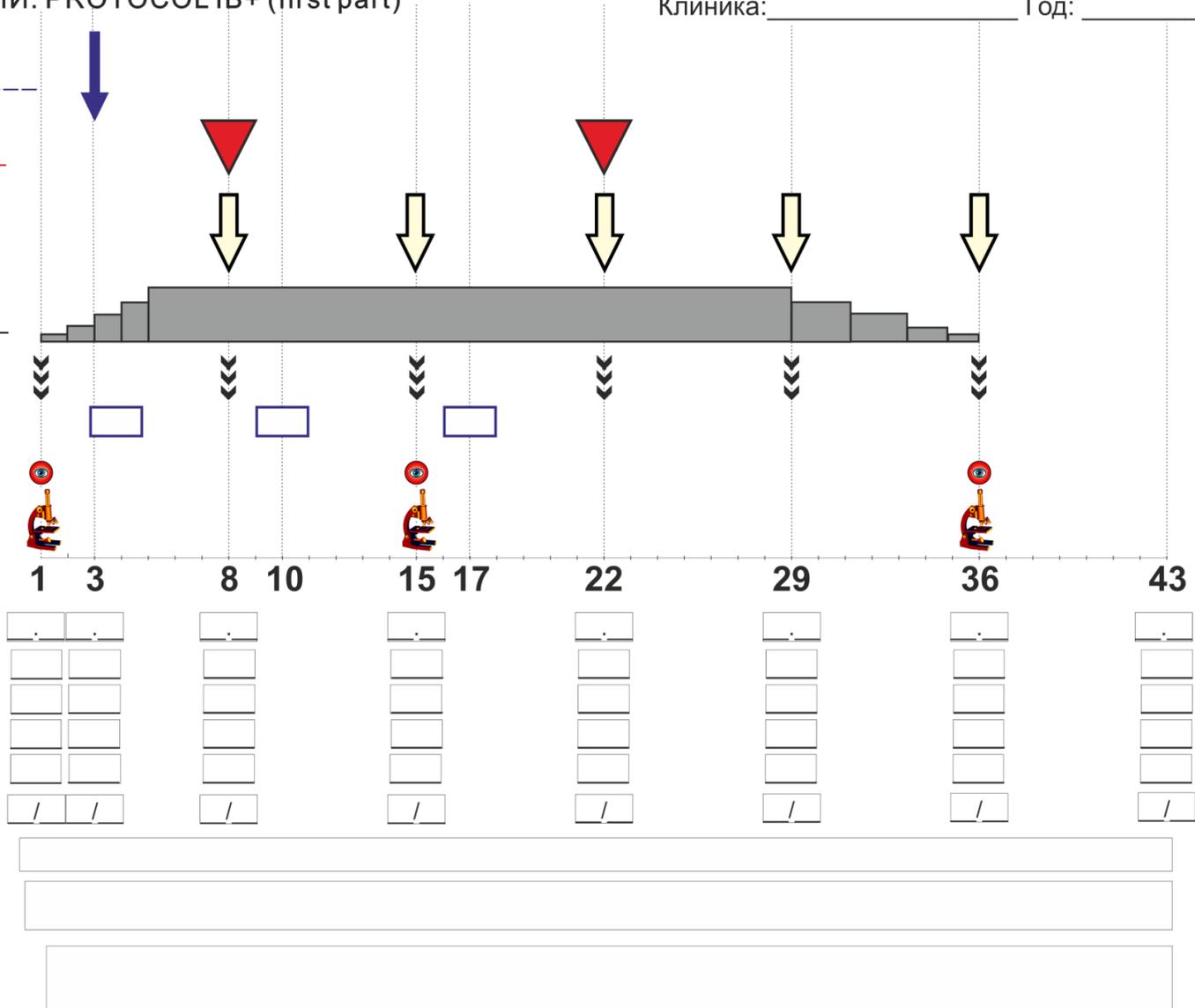
гемоглобин (г/л)

Амилаза/глюкоза

Геморрагии

Наличие инфекции  
 (указать тяжесть, очаги)

Неврологические проблемы:  
 (судороги, нейропатии, парезы,  
 нарушения сознания)



ИССЛЕДОВАНИЕ ALL-MB 2015. ГРУППА T-Intermediate risk  
 ИНДУКЦИЯ РЕМИССИИ: PROTOCOL IB+ (second part)

Пациент: \_\_\_\_\_ Д.р.: \_\_\_\_ . \_\_\_\_ . \_\_\_\_  
 Клиника: \_\_\_\_\_ Год: \_\_\_\_\_

CPM 1000 mg/m<sup>2</sup>(i.v.): \_\_\_\_\_

Ara-C 75 mg/m<sup>2</sup>(i.v.): \_\_\_\_\_

6-MP 60 mg/m<sup>2</sup>(i.v.): \_\_\_\_\_

TIT

MRD

День

Дата

Лейкоциты  
 нейтрофилы(абс)

тромбоциты

гемоглобин (г/л)

Амилаза/глюкоза

Геморрагии

Наличие инфекции  
 (указать тяжесть, очаги)

Неврологические проблемы:  
 (судороги, нейропатии, парезы,  
 нарушения сознания)

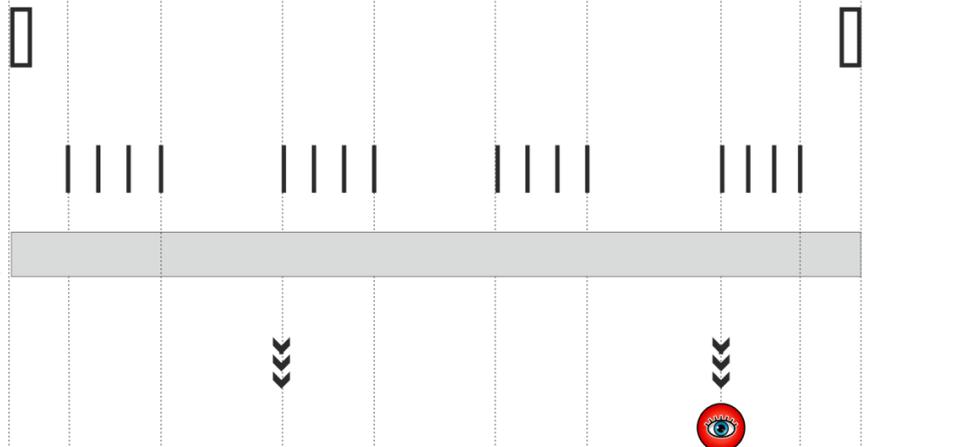
43 45 48 50 52 55 57 59 62 64 66 69 71

•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

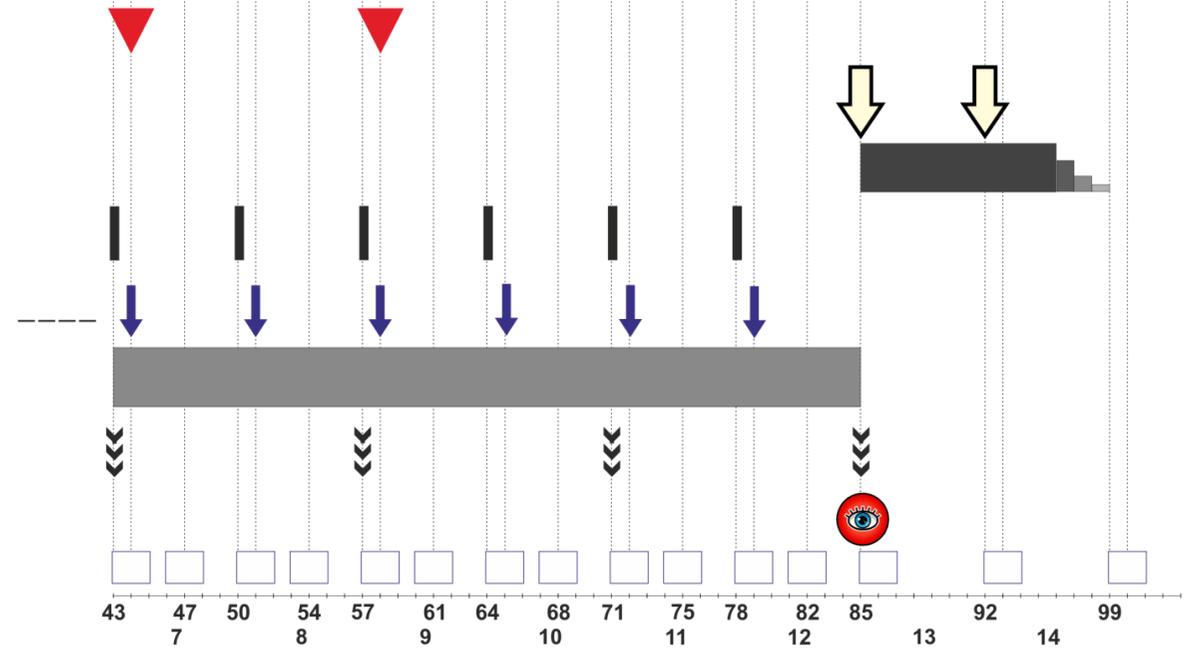
\_\_\_\_\_



**ИССЛЕДОВАНИЕ ALL-MB 2015 T-Intermediate risk  
 КОНСОЛИДАЦИЯ 1**

Пациент: \_\_\_\_\_ Д.р.: \_\_\_\_ . \_\_\_\_ . \_\_\_\_  
 Клиника: \_\_\_\_\_ Год: \_\_\_\_\_

- DNR 30 mg/m<sup>2</sup> (i.v.): -----
- VCR 1,5 mg/m<sup>2</sup>(i.v.): -----
- DEXA 6mg/m<sup>2</sup>(p.o.): -----
- MTX 30mg/m<sup>2</sup>(i.m.): -----
- COLI-ASP 10 000U/m<sup>2</sup>(i.m.): -----
- 6-MP 50mg/m<sup>2</sup>(p.o.): -----



**TIT**

**MRD**

**ASP\_LEV**

День  
Неделя

**Дата**

- Лейкоциты
- нейтрофилы(абс)
- тромбоциты
- гемоглобин (г/л)
- Амилаза/глюкоза

Аллергия/Панкреатит

Наличие инфекции  
(указать тяжесть, очаги)

Неврологические проблемы:  
(судороги, нейропатии, парезы,  
нарушения сознания)

	43	47	50	54	57	61	64	68	71	75	78	82	85	92	99
		7		8		9		10		11		12		13	14
Дата	<input type="text"/>														
Лейкоциты	<input type="text"/>														
нейтрофилы(абс)	<input type="text"/>														
тромбоциты	<input type="text"/>														
гемоглобин (г/л)	<input type="text"/>														
Амилаза/глюкоза	<input type="text"/>														
Аллергия/Панкреатит	<input type="text"/>														
Наличие инфекции (указать тяжесть, очаги)	<input type="text"/>														
Неврологические проблемы: (судороги, нейропатии, парезы, нарушения сознания)	<input type="text"/>														

ИССЛЕДОВАНИЕ ALL-MB 2015. ГРУППА T-Intermediate risk  
**КОНСОЛИДАЦИЯ II**

Пациент: \_\_\_\_\_ Д.р.: \_\_\_\_ . \_\_\_\_ . \_\_\_\_  
 Рост/вес: \_\_\_\_\_ Год: \_\_\_\_\_

DNR 30 mg/m<sup>2</sup>(i.v.): \_\_\_\_\_

VCR 1,5 mg/m<sup>2</sup>(i.v.): \_\_\_\_\_

DEXA 6mg/m<sup>2</sup>(p.o.): \_\_\_\_\_

MTX 30mg/m<sup>2</sup>(i.m.): \_\_\_\_\_

COLI-ASP 10 000U/m<sup>2</sup> (i.m.): \_\_\_\_\_

6-MP 50mg/m<sup>2</sup>(p.o.): \_\_\_\_\_

**TIT**

**MRD**

**ASP\_LEV**

День  
Неделя

**Дата**

Лейкоциты

нейтрофилы(абс)

тромбоциты

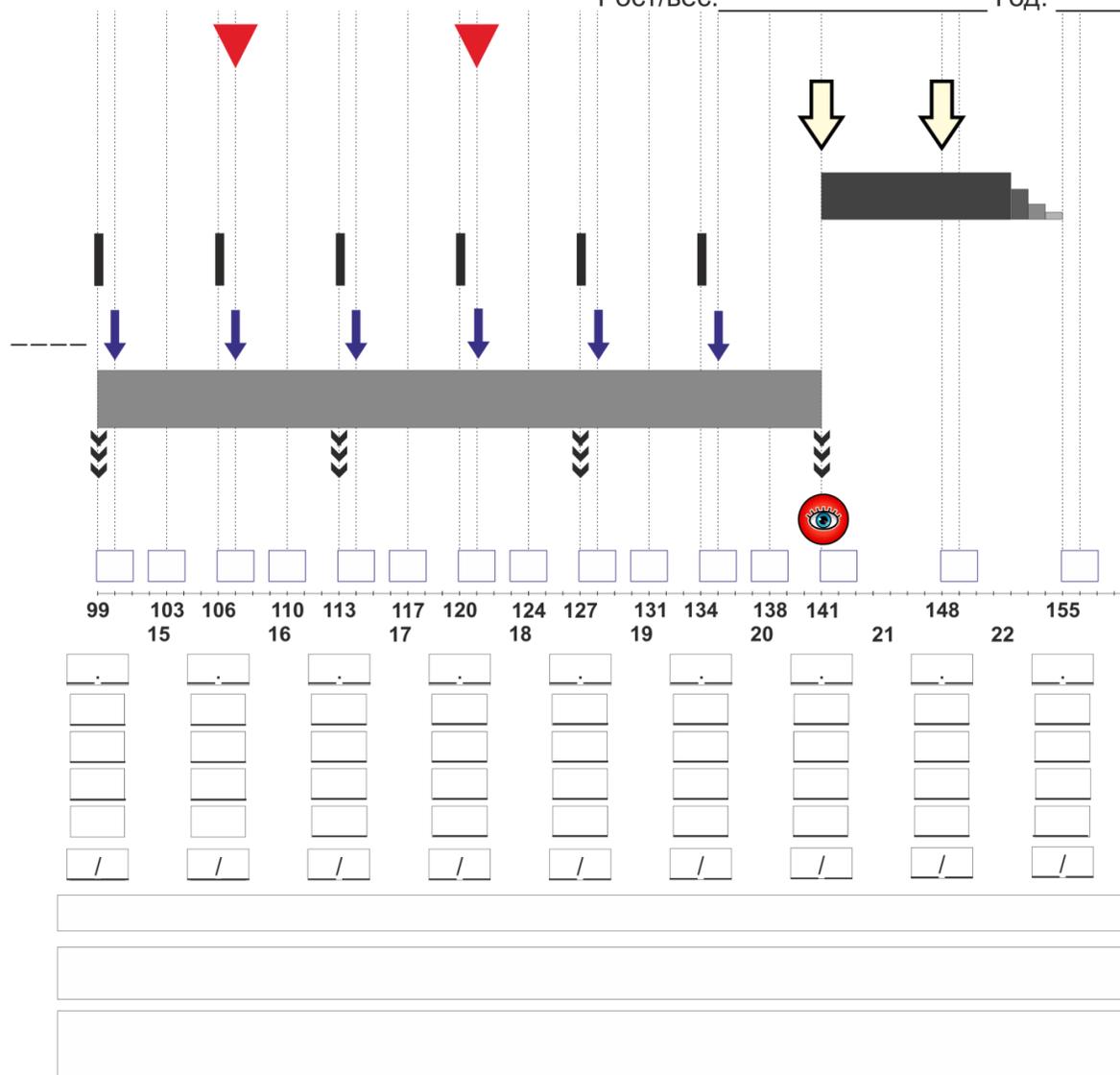
гемоглобин (г/л)

Амилаза/глюкоза

Аллергия/Панкреатит

Наличие инфекции  
(указать тяжесть, очаги)

Неврологические проблемы:  
(судороги, нейропатии, парезы,  
нарушения сознания)



ИССЛЕДОВАНИЕ ALL-MB 2015. ГРУППА T-Intermediate risk  
**КОНСОЛИДАЦИЯ III**

Пациент: \_\_\_\_\_ Д.р.: \_\_\_\_ . \_\_\_\_ . \_\_\_\_  
 Рост/вес: \_\_\_\_\_ Год: \_\_\_\_\_

DNR 30 mg/m<sup>2</sup>(i.v.): \_\_\_\_\_

VCR 1,5 mg/m<sup>2</sup>(i.v.): \_\_\_\_\_

DEXA 6mg/m<sup>2</sup>(p.o.): \_\_\_\_\_

MTX 30mg/m<sup>2</sup>(i.m.): \_\_\_\_\_

COLI-ASP 10 000U/m<sup>2</sup>(i.m.): \_\_\_\_\_

6-MP 50mg/m<sup>2</sup>(p.o.): \_\_\_\_\_

TIT

MRD

ASP\_LEV

День  
Неделя

Дата

Лейкоциты

нейтрофилы(абс)

тромбоциты

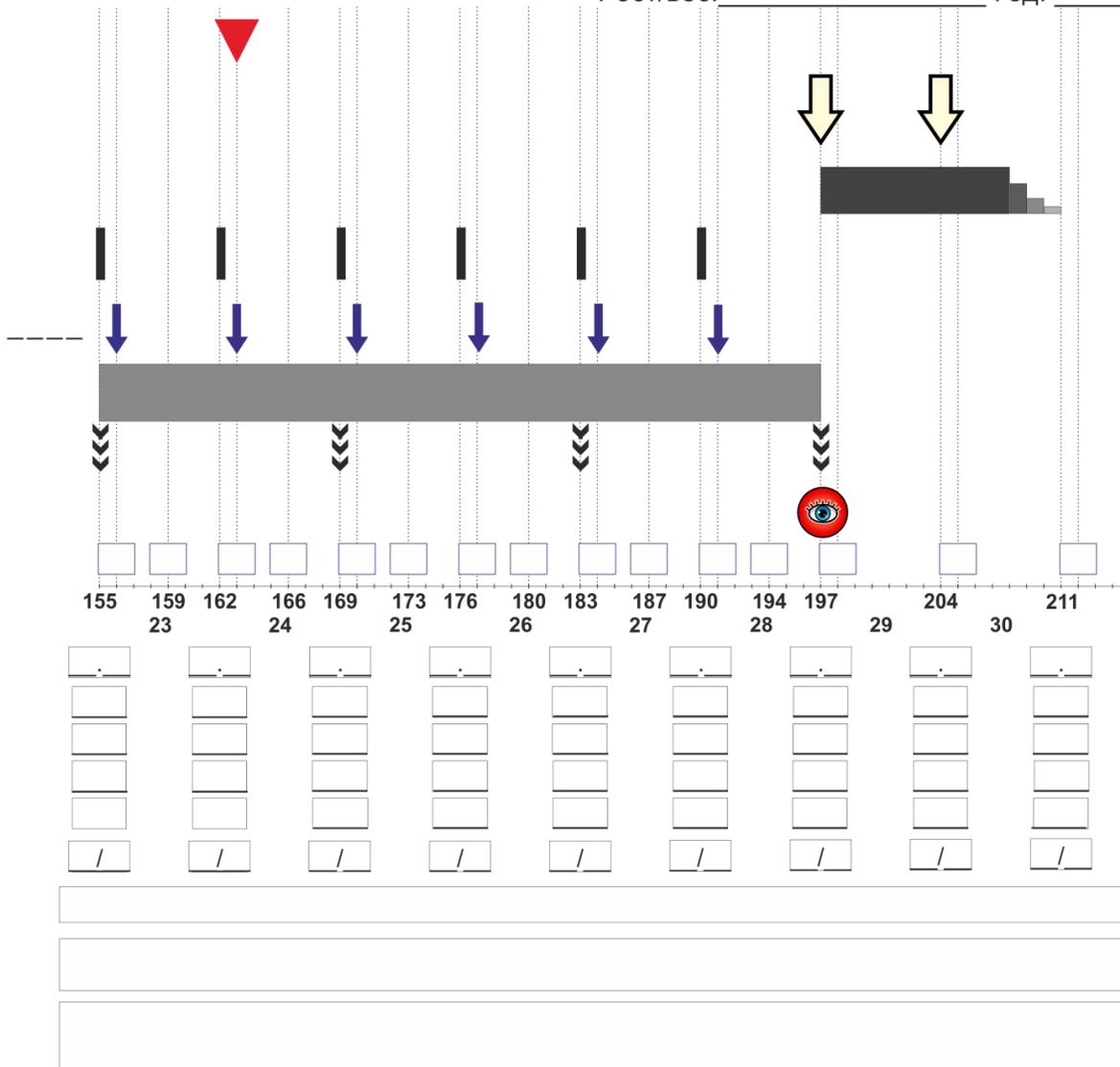
гемоглобин (г/л)

Амилаза/глюкоза

Аллергия/ Панкреатит

Наличие инфекции  
(указать тяжесть, очаги)

Неврологические проблемы:  
(судороги, нейропатии, парезы,  
нарушения сознания)



## Группа T CNSIII

ИССЛЕДОВАНИЕ ALL-MB 2015. ГРУППА CNS 3

ИНДУКЦИЯ РЕМИССИИ

Пациент: \_\_\_\_\_ Д.р.: \_\_\_\_ . \_\_\_\_ . \_\_\_\_

Клиника: \_\_\_\_\_ Год: \_\_\_\_\_

PEG 1000 U/m<sup>2</sup>(i.v.): \_\_\_\_\_

DNR 45 mg/m<sup>2</sup>(i.v.): \_\_\_\_\_

VCR 1,5 mg/m<sup>2</sup>(i.v.): \_\_\_\_\_

DEXA 6 mg/m<sup>2</sup>(p.o.): \_\_\_\_\_

TIT  
ASP\_LEV  
MRD  
BMP

День

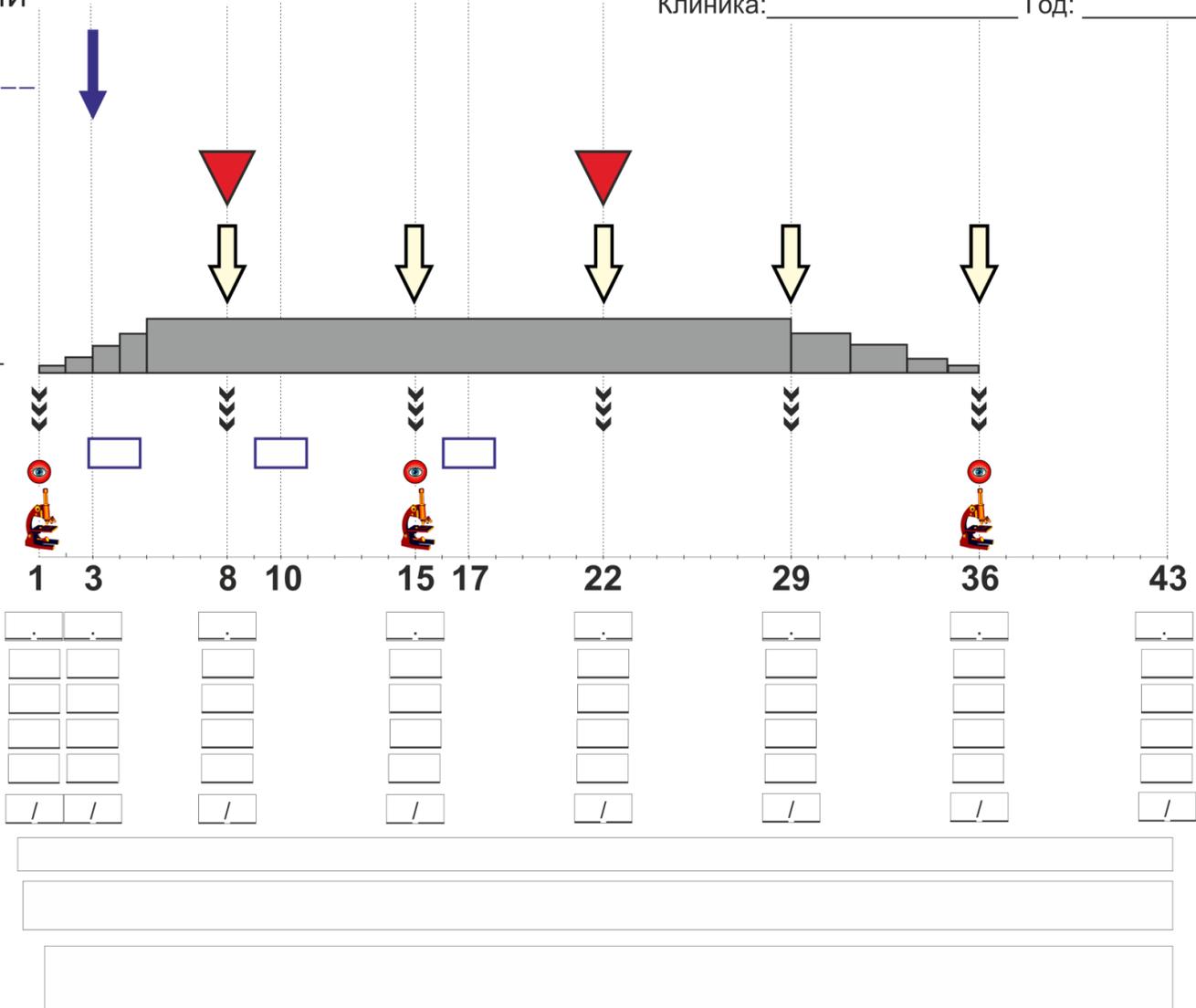
Дата

Лейкоциты  
нейтрофилы(абс)  
тромбоциты  
гемоглобин (г/л)  
Амилаза/глюкоза

Геморрагии

Наличие инфекции  
(указать тяжесть, очаги)

Неврологические проблемы:  
(судороги, нейропатии, парезы,  
нарушения сознания)



**ИССЛЕДОВАНИЕ ALL-MB 2015 группа CNS 3  
 КОНСОЛИДАЦИЯ I**

Пациент: \_\_\_\_\_ Д.р.: \_\_\_\_ . \_\_\_\_ . \_\_\_\_  
 Клиника: \_\_\_\_\_ Год: \_\_\_\_\_

DNR 30 mg/m<sup>2</sup>(i.v.): \_\_\_\_\_

VCR 1,5 mg/m<sup>2</sup>(i.v.): \_\_\_\_\_

DEXA 6mg/m<sup>2</sup>(p.o.): \_\_\_\_\_

MTX 30mg/m<sup>2</sup>(i.m.): \_\_\_\_\_

COLI-ASP 10 000U/m<sup>2</sup>(i.m.): \_\_\_\_\_

6-MP 50mg/m<sup>2</sup>(p.o.): \_\_\_\_\_

**TIT**

**MRD**

**ASP\_LEV**

День  
Неделя

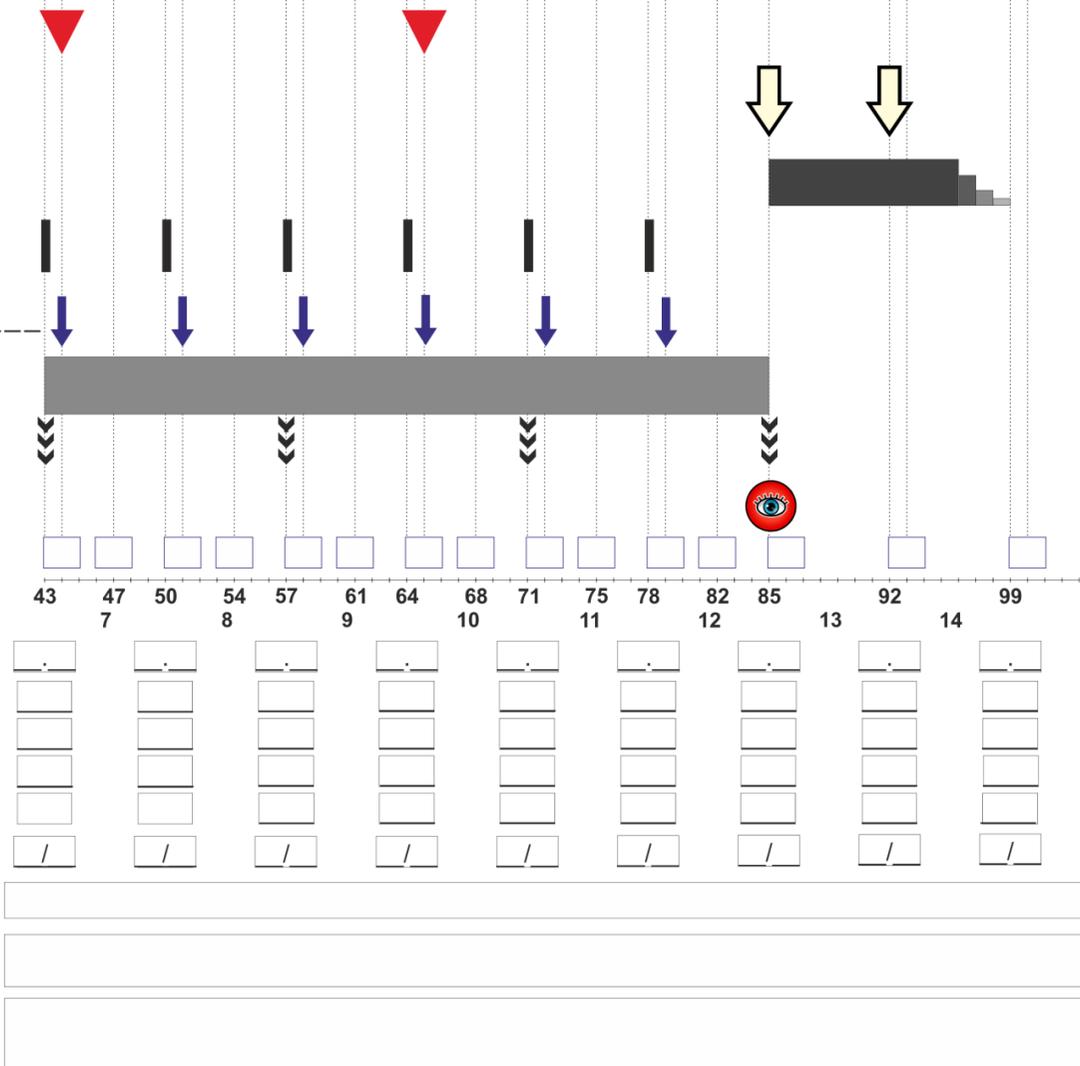
**Дата**

Лейкоциты  
 нейтрофилы(абс)  
 тромбоциты  
 гемоглобин (г/л)  
 Амилаза/глюкоза

Аллергия/ Панкреатит

Наличие инфекции  
 (указать тяжесть, очаги)

Неврологические проблемы:  
 (судороги, нейропатии, парезы,  
 нарушения сознания)



**ИССЛЕДОВАНИЕ ALL-MB 2015. ГРУППА CNS 3  
 КОНСОЛИДАЦИЯ II**

Пациент: \_\_\_\_\_ Д.р.: \_\_\_\_ . \_\_\_\_ . \_\_\_\_  
 Рост/вес: \_\_\_\_\_ Год: \_\_\_\_\_

DNR 30 mg/m<sup>2</sup>(i.v.): \_\_\_\_\_

VCR 1,5 mg/m<sup>2</sup>(i.v.): \_\_\_\_\_

DEXA 6 mg/m<sup>2</sup>(p.o.): \_\_\_\_\_

MTX 30 mg/m<sup>2</sup>(i.m.): \_\_\_\_\_

COLI-ASP 10 000U/m<sup>2</sup>(i.m.): \_\_\_\_\_

6-MP 50 mg/m<sup>2</sup>(p.o.): \_\_\_\_\_

**TIT**

**MRD**

**ASP\_LEV**

День  
Неделя

**Дата**

Лейкоциты

нейтрофилы(абс)

тромбоциты

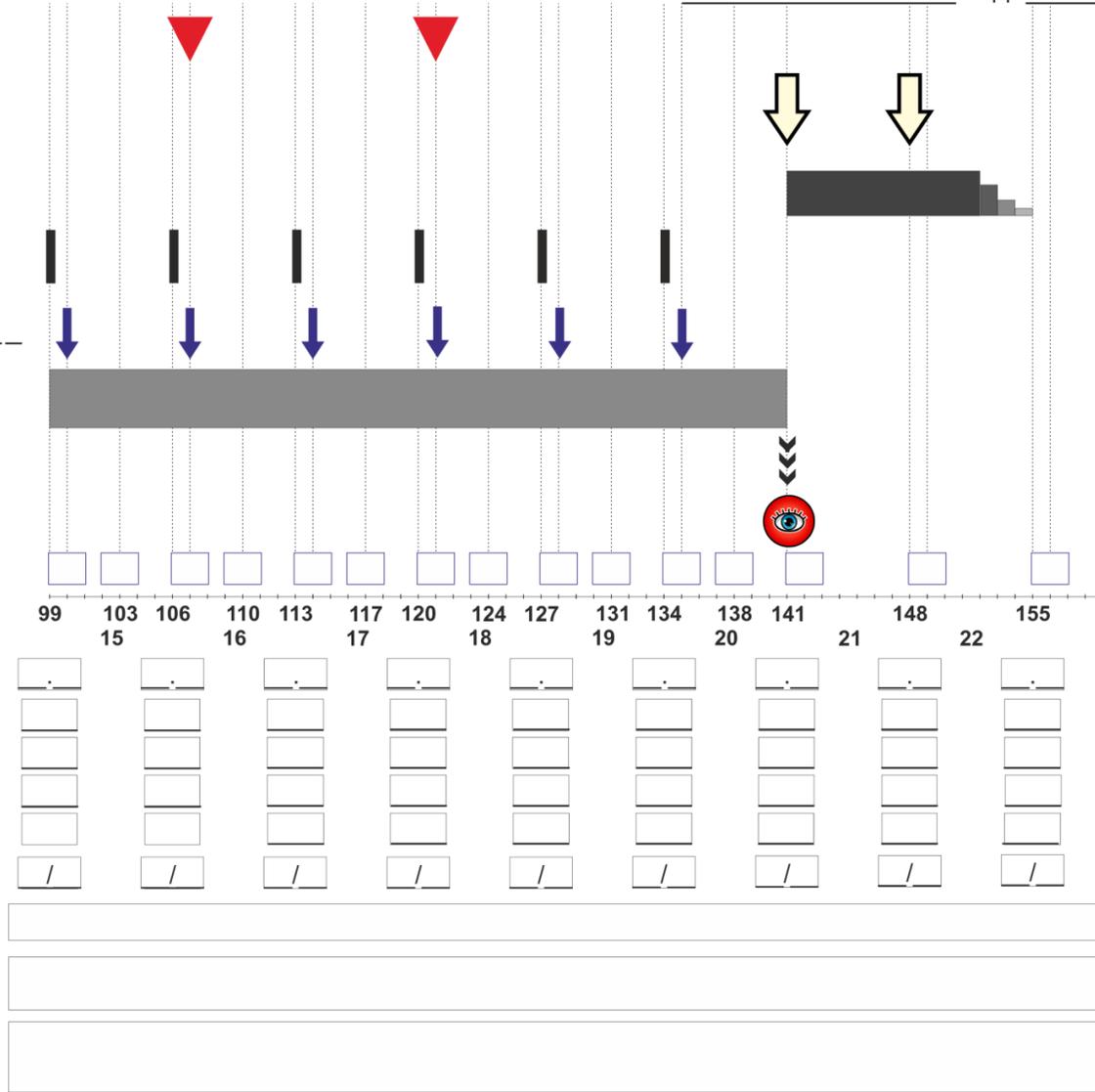
гемоглобин (г/л)

Амилаза/глюкоза

Аллергия/Панкреатит

Наличие инфекции  
(указать тяжесть, очаги)

Неврологические проблемы:  
(судороги, нейропатии, парезы,  
нарушения сознания)



**ИССЛЕДОВАНИЕ ALL-MB 2015. ГРУППА CNS 3**  
**Консолидация III**

Пациент: \_\_\_\_\_ Д.р.: \_\_\_\_ . \_\_\_\_ . \_\_\_\_  
 Рост/вес: \_\_\_\_\_ Год: \_\_\_\_\_

**КРАНИАЛЬНОЕ ОБЛУЧЕНИЕ**

DNR 30 mg/m<sup>2</sup>(i.v.): \_\_\_\_\_

VCR 1,5 mg/m<sup>2</sup>(i.v.): \_\_\_\_\_

DEXA 6mg/m<sup>2</sup>(p.o.): \_\_\_\_\_

MTX 30mg/m<sup>2</sup>(i.m.): \_\_\_\_\_

COLI-ASP 10 000U/m<sup>2</sup>(i.m.): \_\_\_\_\_

6-MP 50mg/m<sup>2</sup>(p.o.): \_\_\_\_\_

**TIT**

**MRD**

**ASP\_LEV**

День  
Неделя

**Дата**

Лейкоциты

нейтрофилы(абс)

тромбоциты

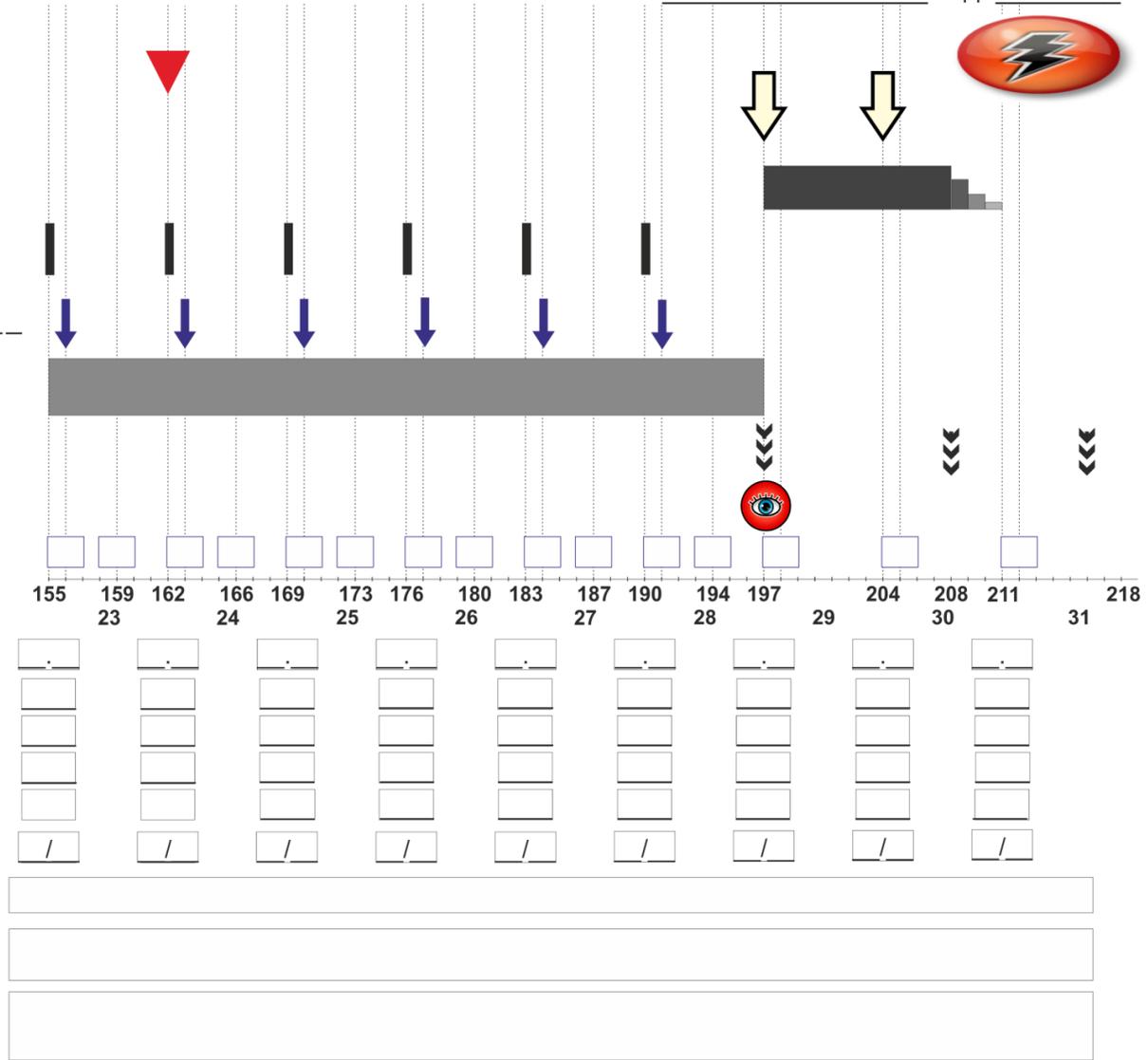
гемоглобин (г/л)

Амилаза/глюкоза

Аллергия/ Панкреатит

Наличие инфекции  
(указать тяжесть, очаги)

Неврологические проблемы:  
(судороги, нейропатии, парезы,  
нарушения сознания)



## HR-блоки

ИССЛЕДОВАНИЕ ALL-MB 2015  
Блок F1

Пациент: \_\_\_\_\_ Д.р.: \_\_\_\_ . \_\_\_\_ . \_\_\_\_

Клиника: \_\_\_\_\_ Год: \_\_\_\_\_

VCR 1,5 mg/m<sup>2</sup> (i.v.): \_\_\_\_\_

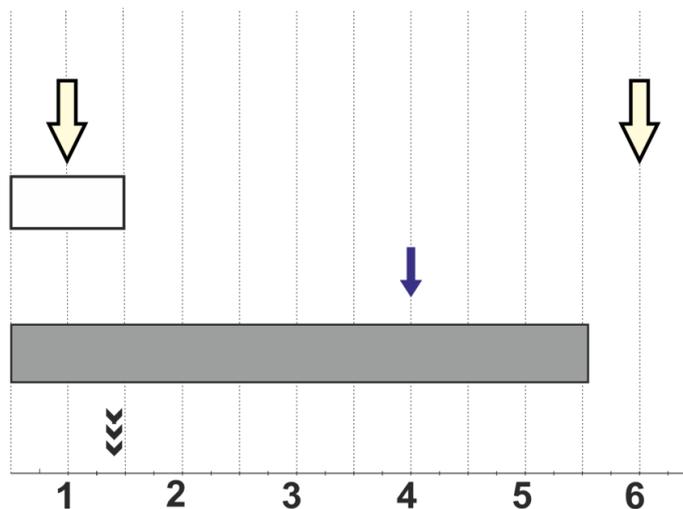
MTX 5 g/m<sup>2</sup> (24 h infusion): \_\_\_\_\_

PEG 1000 U/m<sup>2</sup> (i.v.): \_\_\_\_\_

MePred 80 mg/m<sup>2</sup> (p.o.): \_\_\_\_\_

TIT

День



Дата

Лейкоциты  
нейтрофилы(абс)  
тромбоциты  
гемоглобин (г/л)  
Амилаза/глюкоза

.	.	.	.	.	.	.	.	.
/	/	/	/	/	/	/	/	/

Аллергия/ Панкреатит

Наличие инфекции  
(указать тяжесть, очаги)

Неврологические проблемы:  
(судороги, нейропатии, парезы,  
нарушения сознания)


ИССЛЕДОВАНИЕ ALL-MB 2015  
Блок F2

Пациент: \_\_\_\_\_ Д.р.: \_\_\_\_ . \_\_\_\_ . \_\_\_\_

Клиника: \_\_\_\_\_ Год: \_\_\_\_\_

VCR 1,5 mg/m<sup>2</sup> (i.v.): \_\_\_\_\_

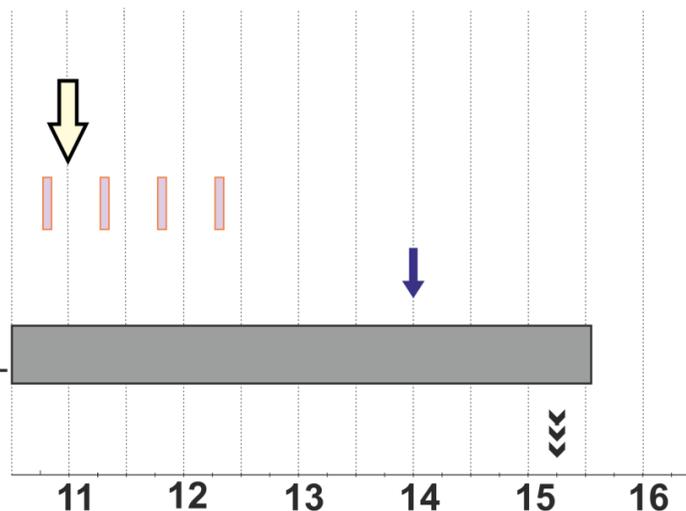
ARA-C 2x2 g/m<sup>2</sup> (i.v.): \_\_\_\_\_

PEG 1000 U/m<sup>2</sup> (i.v.): \_\_\_\_\_

MePred 80 mg/m<sup>2</sup> (p.o.): \_\_\_\_\_

TIT

День



Дата

Лейкоциты  
нейтрофилы(абс)  
тромбоциты  
гемоглобин (г/л)  
Амилаза/глюкоза

/	/	/	/	/	/	/	/	/

Аллергия/Панкреатит

Наличие инфекции  
(указать тяжесть, очаги)

Неврологические проблемы:  
(судороги, нейропатии, парезы,  
нарушения сознания)

**ИССЛЕДОВАНИЕ ALL-MB 2015**  
**Блок HR1**

Пациент: \_\_\_\_\_ Д.р.: \_\_\_\_ . \_\_\_\_ . \_\_\_\_

Клиника: \_\_\_\_\_ Год: \_\_\_\_\_

VCR 1,5 mg/m<sup>2</sup> (i.v.): \_\_\_\_\_

ARA-C 2x2 g/m<sup>2</sup> (i.v.): \_\_\_\_\_

MTX 5 g/m<sup>2</sup>(24 h infusion): \_\_\_\_\_

LCV-Rescue 15 mg/m<sup>2</sup> (i.v.): \_\_\_\_\_

CPM 200 mg/m<sup>2</sup> (i.v.): \_\_\_\_\_

PEG 1000 U/m<sup>2</sup> (i.v.): \_\_\_\_\_

MePred 80 mg/m<sup>2</sup> (p.o.): \_\_\_\_\_

TIT

MRD

**День**

**Дата**

Лейкоциты

нейтрофилы(абс)

тромбоциты

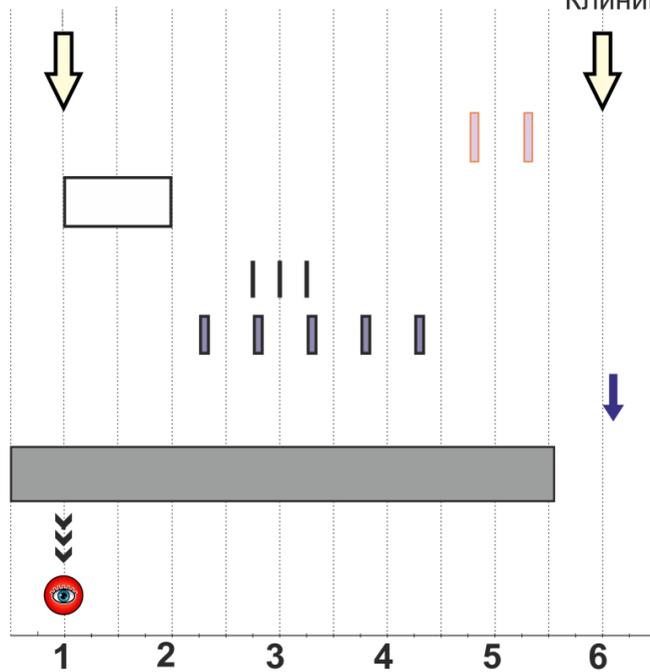
гемоглобин (г/л)

Амилаза/глюкоза

Аллергия/ Панкреатит

Наличие инфекции  
(указать тяжесть, очаги)

Неврологические проблемы:  
(судороги, нейропатии, парезы,  
нарушения сознания)



1	2	3	4	5	6			
<input type="text"/>								
<input type="text"/>								
<input type="text"/>								
<input type="text"/>								
<input type="text"/>								

**ИССЛЕДОВАНИЕ ALL-MB 2015**  
**Блок HR2**

Пациент: \_\_\_\_\_ Д.р.: \_\_\_\_ . \_\_\_\_ . \_\_\_\_  
 Клиника: \_\_\_\_\_ Год: \_\_\_\_\_

VDS (max 5mg)3mg/m<sup>2</sup> (i.v.): \_\_\_\_\_

DNR 30 mg/m<sup>2</sup> (24 h infusion): \_\_\_\_\_

MTX 5 g/m<sup>2</sup> (24 h infusion): \_\_\_\_\_

LCV-Rescue 15 mg/m<sup>2</sup> (i.v.): \_\_\_\_\_

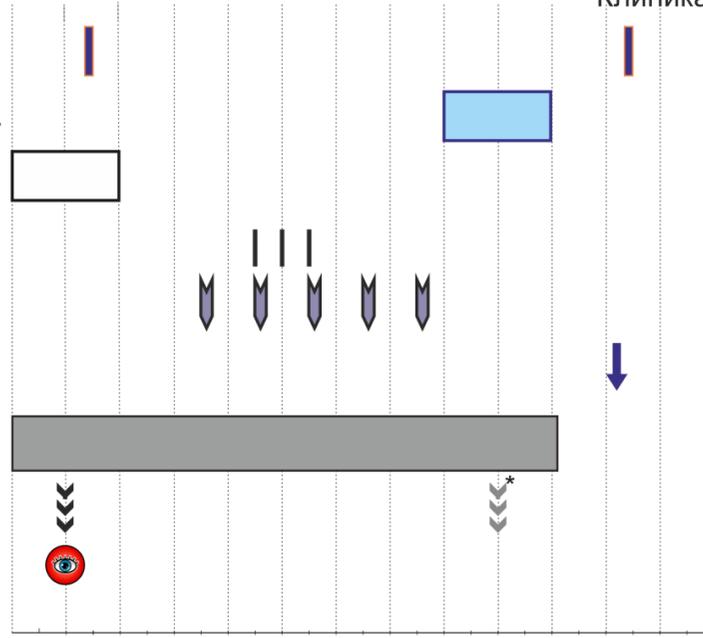
IFO 800 mg/m<sup>2</sup> (i.v.): \_\_\_\_\_

PEG 1000 U/m<sup>2</sup> (i.v.): \_\_\_\_\_

MePred 80 mg/m<sup>2</sup> (p.o.): \_\_\_\_\_

TIT

MRD



\* При ЦНС III

**День**

**Дата**

Лейкоциты

нейтрофилы(абс)

тромбоциты

гемоглобин (г/л)

Амилаза/глюкоза

Аллергия/ Панкреатит

Наличие инфекции  
(указать тяжесть, очаги)

Неврологические проблемы:  
(судороги, нейропатии, парезы,  
нарушения сознания)

1	2	3	4	5	6				
<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 ALL-MB 2015  
Блок HR5

Пациент: \_\_\_\_\_ Д.р.: \_\_\_\_ . \_\_\_\_ . \_\_\_\_  
Клиника: \_\_\_\_\_ Год: \_\_\_\_\_

Clofarabine 52 mg/m<sup>2</sup> (i.v.): \_\_\_\_\_  
Clofarabine 40 mg/m<sup>2</sup> (i.v.): \_\_\_\_\_  
(if older than 30 y.o.)

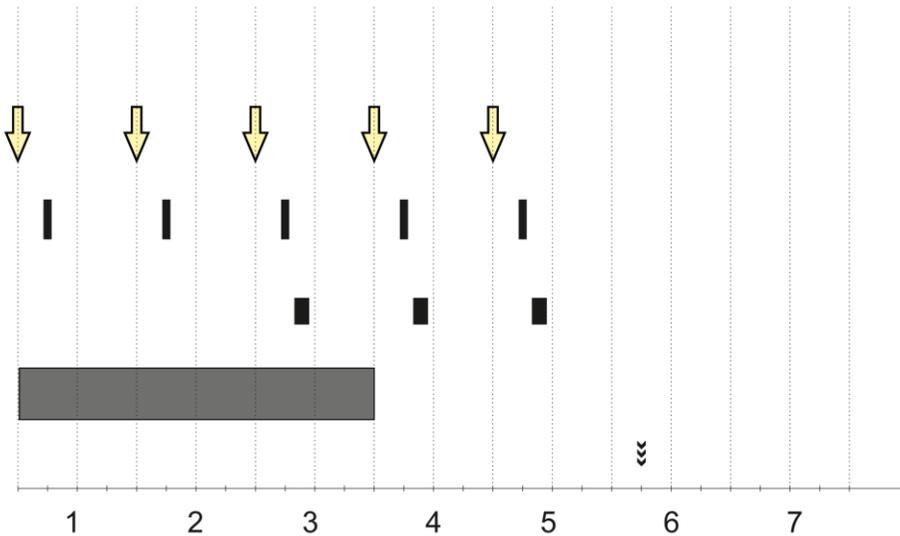
CPM 300 mg/m<sup>2</sup> (i.v.): \_\_\_\_\_

VP-16 100 mg/m<sup>2</sup> (i.v.): \_\_\_\_\_

MePred 80 mg/m<sup>2</sup> (p.o.): \_\_\_\_\_

TIT

День



Дата

Лейкоциты  
нейтрофилы(абс)

тромбоциты

гемоглобин (г/л)

Амилаза/глюкоза

Аллергия/ Панкреатит

Наличие инфекции  
(указать тяжесть, очаги)

Неврологические проблемы:  
(судороги, нейропатии, парезы,  
нарушения сознания)

<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 ALL-MB 2015  
Блок HR-6

Пациент: \_\_\_\_\_ Д.р.: \_\_\_\_\_.\_\_\_\_\_  
Клиника: \_\_\_\_\_ Год: \_\_\_\_\_

NELARABINE 1400 mg/m<sup>2</sup> (i.v.): -----

Ara-C 300 mg/m<sup>2</sup> (i.v.): -----

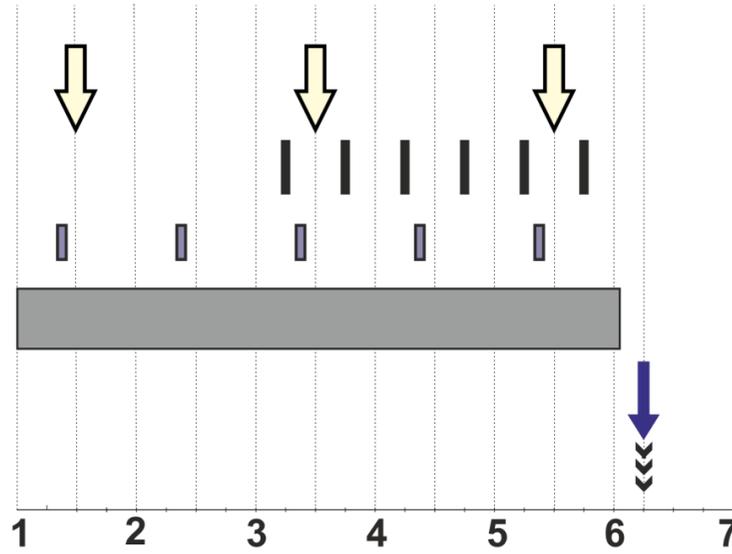
CPM 200 mg/m<sup>2</sup> (i.v.): -----

MePred 80 mg/m<sup>2</sup> (p.o.): -----

PEG 1000 U/m<sup>2</sup> (i.v.): -----

TIT

День



Дата

Лейкоциты

нейтрофилы(абс)

тромбоциты

гемоглобин (г/л)

Амилаза/глюкоза

Аллергия/ Панкреатит

Наличие инфекции  
(указать тяжесть, очаги)

Неврологические проблемы:  
(судороги, нейропатии, парезы,  
нарушения сознания)

/	/	/	/	/	/	/	/	/


ИССЛЕДОВАНИЕ ALL-MB 2015  
Блок HR-7

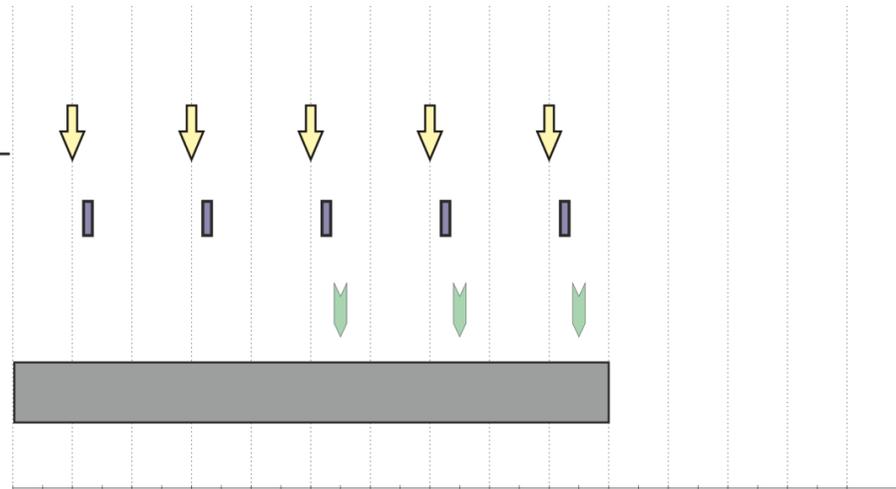
Пациент: \_\_\_\_\_ Д.р.: \_\_\_\_\_.\_\_\_\_\_.\_\_\_\_\_  
Клиника: \_\_\_\_\_ Год: \_\_\_\_\_

Clofarabine 52 mg/m<sup>2</sup> (i.v.): \_\_\_\_\_

Ara-C 1 g/m<sup>2</sup> (i.v.): \_\_\_\_\_

Ida 8 mg/m<sup>2</sup> (i.v.): \_\_\_\_\_

DEXA 6 mg/m<sup>2</sup> (p.o.): \_\_\_\_\_



День

1 2 3 4 5 6 7

Дата

/  /   /  /   /  /   /  /   /  /   /  /

Лейкоциты

нейтрофилы(абс)

тромбоциты

гемоглобин (г/л)

Амилаза/глюкоза

/   /   /   /   /   /   /   /

Аллергия/ Панкреатит

Наличие инфекции  
(указать тяжесть, очаги)

Неврологические проблемы:  
(судороги, нейропатии, парезы,  
нарушения сознания)

