Лечение острого лимфобластного лейкоза у детей: современные возможности и нерешенные проблемы

Д. В. Литвинов[1, 2], А. Ф. Карелин[1], К. И. Романова[1], Ю. В. Румянцева[1, 2], А. И. Карачунский[1, 2]

[1] *Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачёва, г. Москва*

[2] *Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова, г. Москва*

Цель статьи: в настоящем обзоре предпринята попытка суммировать основные достижения международных кооперированных групп в лечении острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) у детей и проблемы в этой области, остающиеся на сегодняшний день нерешенными.
Основные положения. В статье описано развитие программной терапии ОЛЛ у детей в мире. Особое внимание уделено таким ее компонентам, как глюкокортикоиды, высокие дозы метотрексата, L-аспарагиназа, терапия, направленная на профилактику поражения ЦНС. Представлено также развитие программной терапии ОЛЛ у детей в России с использованием мирового опыта и собственных разработок. Проведен краткий сравнительный анализ эффективности различных протоколов, используемых для лечения ОЛЛ в российских клиниках, рассмотрены попытки оптимизации терапии в рамках протоколов серии «Москва — Берлин» (ALL-MB 91, ALL-MB 2002, ALL-MB 2008), освещены остающиеся проблемы терапии ОЛЛ в России и предложения по ее усовершенствованию, повышению эффективности и снижению токсичности.
Заключение. Современные программы химиотерапии позволяют добиваться излечения 80% детей с ОЛЛ, но терапия остается достаточно интенсивной и токсичной. Многие вопросы по-прежнему являются дискутабельными, что диктует необходимость проведения дальнейших рандомизированных многоцентровых исследований в этой области.
Ключевые слова: острый лимфобластный лейкоз, дети, протокольная терапия, мультицентровые исследования, метотрексат, L-аспарагиназа, дексаметазон, преднизолон, краниальное облучение.

Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Treatment: Current Options and Unsolved Problems

D. V. Litvinov[1, 2], A. F. Karelin[1], K. I. Romanova[1], Yu. V. Rumyantseva[1, 2], A. I. Karatchunsky[1, 2]

[1] *Dmitry Rogachyov Federal Scientific and Clinical Center for Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow*

[2] *N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow*

Purpose of the Paper: The authors tried to summarize the key achievements of international cooperative groups in treating childhood acute lymphoblastic leukemia (ALL) and to outline the problems that remain unsolved in this field.
Key problems: This paper provides a historical review of how protocol-based treatment for childhood ALL has been developed worldwide. The authors specifically focus on such treatment components as glucocorticoids, high doses of methotrexate, L-asparaginase, and therapies aimed at preventing central-nervous-system (CNS) damage.
They also describe the development in Russia of protocol-based treatment for childhood ALL, which has been supported by worldwide experience and national innovations. In addition, they carry out a brief comparative-efficacy analysis of different treatment protocols for ALL used in Russian clinical hospitals; report attempts to optimize treatment given under ALL-Moscow-Berlin protocols (ALL-MB 91, ALL-MB 2002, ALL-MB-2008); and outline problems related to ALL treatment that remain unsolved in Russia. One part of the paper focuses on the authors' suggestions about optimizing Russian protocols, improving their efficacy and reducing their toxicity.
Conclusion: Modern chemotherapy protocols for childhood ALL provide a cure rate of 80%; however, treatment remains rather intensive and toxic. Many issues are still questionable, thus highlighting the need for further relevant randomized multicenter studies.
Keywords: acute lymphoblastic leukemia, children, protocol-based therapy, multicenter studies, methotrexate, L-asparaginase, dexamethasone, prednisolone, cranial radiation.

Острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) занимает ведущее место в онкогематологической патологии в детском и подростковом возрасте. На его долю приходится до 20% от всех злокачественных заболеваний и до 75% от всех лейкемий у детей и подростков [32, 43, 49]. Принципиальная возможность излечения подавляющего большинства пациентов и их возвращения к полноценной жизни явилась, безусловно, главным результатом серии клинических исследований, выполненных на протяжении пяти десятилетий в США и Европе [1, 42]. Это стало одной из наиболее ярких страниц современной медицины.

Карачунский Александр Исаакович *— д. м. н., профессор, заместитель генерального директора — директор Института онкологии, радиологии и ядерной медицины «ФНКЦ ДГОИ им. Дм. Рогачёва» Минздрава России; профессор кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии педиатрического факультета ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России. 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1. E-mail: aikarat@mail.ru*

Карелин Александр Федорович *— к. м. н., заместитель главного врача по клинико-экспертной работе ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Дм. Рогачёва» Минздрава России. 117198, г. Москва, ул. Саморы Машела, д. 1. E-mail: alexandr.karelin@gmail.com*

Литвинов Дмитрий Витальевич *— к. м. н., главный врач, заместитель медицинского директора ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Дм. Рогачёва» Минздрава России; доцент кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии педиатрического факультета ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России. 117198, г. Москва, ул. Саморы Машела, д. 1. E-mail: litvinov_d_v@mail.ru*

Романова Ксения Игоревна *— младший научный сотрудник отдела оптимизации лечения онкологических заболеваний у детей ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Дм. Рогачёва» Минздрава России. 117198, г. Москва, ул. Саморы Машела, д. 1. E-mail: romanovaksen@gmail.com*

Румянцева Юлия Васильевна *— д. м. н., заведующая отделом оптимизации лечения онкологических заболеваний у детей ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Дм. Рогачёва» Минздрава России; профессор кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России. 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1. E-mail: j.roumiantseva@mail.ru*

РАЗВИТИЕ ПРИНЦИПОВ ТЕРАПИИ ОСТРОГО ЛИМФОБЛАСТНОГО ЛЕЙКОЗА

Исследования применения химиотерапии (ХТ) в лечении злокачественных опухолей начались в 40-е годы XX века, главным образом в США. Несмотря на активный поиск новых лекарств и их комбинаций, до 60-х годов ОЛЛ оставался смертельным заболеванием и большинство детей с лейкемией умирали в течение 2 месяцев после диагностики, а химиопрепараты использовались в основном для паллиативной терапии.

Одной из групп, принимавших участие в кооперированном проекте по изучению ОЛЛ у детей Национального института рака США (National Cancer Institute), была группа D. Pinkel в госпитале Святого Иуды в Мемфисе (St. Jude Children's Research Hospital). С 1962 г. она провела ряд клинических исследований, которые определили фундаментальные основы «тотальной терапии» ОЛЛ с целью «необратимого» излечения этого заболевания.

D. Pinkel и соавт. установили уникальность комбинации глюкокортикоидов (ГК), в частности преднизолона (Pred), с представителем семейства алкалоидов барвинка розового — винкристином (Vcr) для достижения (индукции) ремиссии, такая комбинация позволяла добиться ее у 90% пациентов. Другим ключевым компонентом явилась поддерживающая терапия (ПТ), представлявшая собой длительное применение 6-меркаптопурина и метотрексата (МТХ). ПТ позволила увеличить безрецидивную выживаемость (relapse-free survival — RFS) у большинства больных до 3–5 лет и более. Однако о возможности полного излечения от ОЛЛ стали говорить только после внедрения третьего ключевого компонента «тотальной терапии» — лечения, направленного на предотвращение лейкемического поражения ЦНС, состоявшего из краниального облучения (КО) и интратекального введения химиопрепаратов [40, 41].

В целом лечение «оккультной» (скрытой) нейролейкемии стало главным событием конца 60-х годов XX века. За счет полихимиотерапии удавалось достигать ремиссии у 80% больных, но в последующем более чем у 50% пациентов развивались рецидивы в ЦНС, хотя первично опухолевые клетки в ликворе обнаруживались менее чем в 5% случаев. Это наблюдение привело к пониманию того, что у всех пациентов с ОЛЛ изначально существует клинически скрытое поражение мозговых оболочек. Не подвергаясь воздействию применявшейся в то время ХТ, опухолевые клетки в ЦНС становились источником не только нейрорецидивов, но и последующих костномозговых рецидивов. Только после введения терапии, направленной на профилактику поражения ЦНС, 50% детей с ОЛЛ стали выздоравливать, а частота нейрорецидивов снизилась до 5% [11, 13, 40, 41, 47, 53].

Следующий важный шаг в улучшении терапии ОЛЛ у детей был сделан руководителем отделения гематологии детской клиники Свободного университета (Западный Берлин) H. Riehm, который заявил, что по-настоящему интенсивная программа лечения ОЛЛ с целью максимального уничтожения опухолевых клеток еще не создана и что для ее создания необходимы срочное развитие методов сопроводительной терапии и принципиально иная организация работы в клинике. Идея интенсификации индукции ремиссии ОЛЛ у детей, предложенная H. Riehm, оказалась успешной, однако данное лечение стало возможным только в условиях высококвалифицированного отделения с обученным персоналом и хорошими техническими возможностями, где рано распознавались опасные для жизни осложнения терапии и принимались необходимые меры [32, 46, 47].

Учитывая первые успехи пилотного протокола в Берлине, с 1974 г. его проведение началось в Мюнстере (руководитель — проф. G. Schellong), а с 1975 г. — во Франкфурте-на-Майне (руководитель — проф. B. Kornhuber). Объединившись, в 1976 г. клиники организовали кооперированное исследование ALL-BFM 76 (BFM — Berlin, Frankfurt, Münster) [46]. Основной идеей стала стратификация пациентов на группы риска. Следствием этого явилась концепция риск-адаптированной терапии, согласно которой пациенты с благоприятными характеристиками должны получать минимально токсичную терапию, не подвергаясь риску развития тяжелых осложнений, в то время как у пациентов с неблагоприятными формами ОЛЛ высокоинтенсивная терапия увеличивает шансы на излечение. Для стратификации пациентов был введен эмпирически определенный прогностический индекс риска, учитывавший инициальное количество лейкоцитов, наличие поражения ЦНС и средостения, Т-иммунофенотип, цитохимические особенности бластных клеток, возраст и органомегалию. У пациентов с индексом риска 3 и более дополнительно проводился реиндукционный курс ХТ (протокол II), разработанный еще в 1974 г. для улучшения прогноза у пациентов с гиперлейкоцитозом. Концепция отсроченной интенсификации, разработанная группой BFM, вероятно, явилась одним из наиболее ценных вкладов в программы противолейкемической терапии, позволив существенно улучшить выживаемость у пациентов группы риска [24, 36].

К началу 80-х годов группе BFM удалось добиться резкого роста выживаемости детей с ОЛЛ, которая превысила 70%.

Прогресс в лечении ОЛЛ у детей, достигнутый группой BFM, не мог не привлечь внимание других исследовательских групп из различных стран. Концепция терапии, разработанная BFM, служит примером для создания собственных программ ХТ — появляются так называемые BFM-ориентированные протоколы. При этом каждая группа инициирует собственные исследования отдельных терапевтических элементов и факторов риска, результаты которых зачастую даже более интересны, чем те, что были получены в «основном» исследовании группы BFM.

В большинстве современных протоколов можно выделить три основных этапа терапии: индукцию ремиссии, интенсивную постремиссионную терапию и ПТ. При этом терапевтические элементы, направленные на контроль нейролейкемии, являются одной из важнейших составляющих успеха.

ИНДУКЦИОННАЯ ТЕРАПИЯ

Глюкокортикоиды. ГК являются существенным компонентом терапии ОЛЛ. Попытки исключить их из индукционных протоколов привели к существенному ухудшению результатов [23]. Исторически основным ГК в терапии ОЛЛ являлся Pred, однако в ряде протоколов в качестве базового ГК применяется дексаметазон (Dexa). Основанием для этого выбора стала высокая эффективность последнего в профилактике нейролейкемии [22, 29, 35].

Существующие на сегодняшний день сравнительные данные о токсичности Pred и Dexa противоречивы [52]. В одних исследованиях выявлена бóльшая токсичность Dexa [10, 26], в то время как другие исследователи описывают одинаковую токсичность этих ГК [27, 34].

На основании известных данных сформировалось мнение, что оптимальный ГК для лечения ОЛЛ все еще не найден. Pred обладает высокой антилейкемической активностью, однако он проникает в ликвор хуже, чем Dexa, который, в свою очередь, наряду со всеми своими преимуществами, значительно

снижает сопротивляемость к инфекциям и обладает высокой токсичностью в отношении развития эндокринных и психических нарушений, остеонекрозов [9, 28, 33].

Метотрексат. Хотя эффективность МТХ в лечении ОЛЛ широко исследовалась [12, 20], данные о сравнительной эффективности его высоких (HD-MTX) и низких доз (LD-MTX) противоречивы. Включение HD-MTX в протоколы лечения ОЛЛ происходило без рандомизированных клинических исследований, лишь на основании небезосновательных предположений о том, что высокие концентрации МТХ в плазме приведут к лучшему проникновению в ЦНС и другие «забарьерные» органы и, соответственно, будут эффективны в лечении «скрытой» нейролейкемии и профилактике поражения яичек.

К сожалению, имеется мало хорошо организованных исследований с прямым сравнением HD-MTX и LD-MTX. Результаты двух таких исследований говорят в пользу HD-MTX [12, 39], в то же время в исследованиях UKALL и CCG преимуществ использования HD-MTX получено не было [22, 35]. В исследовании UKALL XI у пациентов, получавших HD-MTX, отмечено меньше нейрорецидивов, но параллельное увеличение количества костномозговых рецидивов привело к эквивалентной бессобытийной выживаемости пациентов (event-free survival — EFS) [25]. Группа BFM описала снижение частоты развития тестикулярных рецидивов при введении в протокол промежуточной дозы МТХ (0,5 г/м^2). В то же время использование HD-MTX (5 г/м^2) в ее исследовании не привело к более эффективной профилактике тестикулярных рецидивов [19], как и в исследовании UKALL XI [25]. Метаанализ, проведенный исследователями из Оксфорда, показал, что HD-MTX оказывают небольшое влияние на частоту развития нейрорецидивов, но, вероятно, снижают риск развития костномозговых рецидивов по сравнению с LD-MTX [16].

Критическим вопросом в настоящий момент является не выбор оптимальной дозы МТХ, а скорее определение подгрупп пациентов, в которых HD-MTX более эффективны [12]. Ранние исследования SJCRH свидетельствуют о том, что HD-MTX приносят пользу ограниченной подгруппе детей с ОЛЛ (с лейкоцитозом менее 25 × 10^9/л, белой расы, в возрасте 2–10 лет, с гиперплоидией, без значимых транслокаций) [51].

L-аспарагиназа (L-asp). Это уникальный по своей ферментативной природе противоопухолевый химиопрепарат, не обладающий выраженной миелотоксичностью и специфически влияющий на лимфобласты [46]. В течение последних 25 лет использование L-asp с Vcr, ГК и антрациклинами является «золотым стандартом» большинства индукционных протоколов лечения детей с ОЛЛ [23, 41].

Значительные достижения в оптимизации терапии L-asp сделаны благодаря исследованиям Онкологического института Дана — Фарбера США (Dana-Farber Cancer Institute). В них было показано значимое улучшение EFS при включении 20-30-недельной терапии L-asp в протоколы консолидации (пятилетняя EFS составила 72% против 47% без использования L-asp). При этом прогноз у пациентов, которые получали сокращенный курс L-asp (менее 25 недель) из-за непреодолимых побочных эффектов, был хуже, чем у тех, кто получил полный курс препарата [50].

В 1994 г. при изучении фармакокинетики L-asp фирмы MEDAC в исследованиях BFM было показано, что полная деплеция аспарагина как в плазме, так и в ликворе наблюдается при использовании L-asp в дозах 10 000, 5000 и даже 2500 ЕД/м^2, но при использовании последней дозы терапевтическая активность препарата в плазме (более 100 ЕД/л) была достигнута лишь у половины пациентов, поэтому в индукции ремиссии протоколов BFM начиная с 1995 г. L-asp стала применяться в разовой дозе 5000 ЕД/м^2. Необходимо отметить, что все фармакокинетические исследования проводились на небольших группах больных и без учета различных факторов риска, никаких больших контролируемых мультицентровых исследований различных дозовых режимов L-asp в мире до сих пор не проведено.

В практике препарат вводится внутривенно, внутримышечно или подкожно [7, 8]. Хотя это может приводить к различиям в фармакокинетике, информация по значимости путей введения весьма ограниченна [45]. M. Nesbit и соавт. описали меньшую частоту развития аллергических реакций при внутримышечном введении, чем при внутривенном [38].

Важной проблемой использования L-asp является образование антител, которые существенно влияют на аспарагиназную активность [7]. Это может клинически проявляться аллергическими реакциями [37], которые развиваются у $^2/_3$ пациентов, получавших терапию нативной L-asp [12, 45], или приводить к быстрому снижению ферментативной активности без клинических проявлений [8, 54]. Частоту развития такой «молчаливой инактивации» еще предстоит изучить, но содержащиеся в литературе данные позволяют предположить, что она имеется более чем у 50% пациентов с рецидивом ОЛЛ, получавших L-asp в составе терапии первой линии [31].

В целом, несмотря на более чем 30-летний опыт использования L-asp, оптимальные дозы и режимы ее введения у различных подгрупп пациентов с ОЛЛ остаются неясными.

ТЕРАПИЯ, НАПРАВЛЕННАЯ НА ПРОФИЛАКТИКУ ПОРАЖЕНИЯ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Начало 70-х годов XX века ознаменовалось введением терапии, направленной на профилактику поражения ЦНС, базовыми элементами которой явились КО и интратекальное введение химиопрепаратов [13, 41]. Третьим методом улучшения контроля нейролейкемии является интенсификация системной терапии с включением терапевтических элементов, обладающих высокой активностью в отношении менингеального поражения [41].

К 1990-м годам появилась статистика вторых опухолей, возникавших у «детей-долгожителей», которые получили терапию в раннем детстве и находились в стойкой продолжительной ремиссии ОЛЛ [39]. Возникновение вторых опухолей было обусловлено канцерогенным эффектом некоторых химиопрепаратов, но прежде всего КО в рамках профилактики нейролейкемии. Хотя частота развития осложнений широко варьирует в разных исследованиях, вероятно, она выше у девочек [49, 53], а также у детей раннего возраста [15].

Ввиду побочных явлений КО, включая нейропсихологические и эндокринные последствия и вторичные опухоли, получили развитие альтернативные стратегии терапии, направленной на профилактику нейрорецидивов [13, 53].

Начиная с середины 80-х годов XX века исследователи стали широко использовать HD-MTX с целью профилактики развития нейрорецидивов и лечения «скрытой» нейролейкемии. Однако их результаты различались. В некоторых исследованиях HD-MTX были эффективнее КО в отношении профилактики нейрорецидивов [12, 21], тогда как в других не было показано их преимуществ над КО [12]. В нескольких исследованиях была выявлена равная эффективность HD-MTX и КО [12, 17, 25]. Необходимо отметить, что HD-MTX без интратекальной терапии не обеспечивают адекватной «ЦНС-направленной» терапии [44]. Метаанализ междуна-

родных исследований, включавший почти 3000 пациентов, показал, что добавление HD-MTX в различных дозировках и режимах введения не принесло улучшения с точки зрения ЦНС-терапии [16, 51]. В том же метаанализе была показана эквивалентность лучевой терапии и длительного использования интратекальных введений [16].

Таким образом, несмотря на большое количество исследований по изучению эффективности терапии, направленной на профилактику поражения ЦНС, оптимальный риск-адаптированный терапевтический режим по-прежнему не разработан. Результаты некоторых исследований говорят о том, что ранняя интенсификация интратекальной терапии, наряду с интенсивной системной терапией, фактически предотвращает возникновение нейрорецидивов у детей с ОЛЛ [25], а также что большинство детей с ОЛЛ с большой вероятностью могут быть защищены от развития нейрорецидивов без использования КО [11, 22, 25, 29, 44].

ПОДДЕРЖИВАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ

За интенсивной фазой следует этап ПТ. Механизм противолейкемического действия ПТ остается невыясненным. Согласно одной из современных гипотез, эффект низкодозной «метрономной» терапии опосредованно реализуется через ангиогенное действие и угнетение стромальных элементов [49]. Основными препаратами на этом этапе являются пуриновые антиметаболиты и МТХ, ключевая роль МТХ заключается в облегчении метаболической активации 6-меркаптопурина в клетках.

Основные мировые кооперированные группы считают достаточной общую длительность терапии в 24 месяца [14]. Некоторые группы используют более длительную ПТ, особенно у мальчиков, в то же время в исследовании CCG показано, что продолжение ПТ более 3 лет не повышает эффективности лечения [32, 43, 49]. С другой стороны, попытки уменьшить ее продолжительность приводят к существенному ухудшению общей выживаемости (overall survival — OS) пациентов [36]. Однако в одном из исследований приблизительно половина пациентов, получавших терапию длительностью только 1 год, остаются в полной продолжительной ремиссии [36]. Этот факт говорит о том, что у части пациентов, по всей вероятности, может использоваться и менее длительная терапия, хотя до настоящего времени нет ни клинических, ни биологических индикаторов, позволяющих идентифицировать таких пациентов [32, 43, 49]. Залогом успеха ПТ является ее непрерывность, что подтверждено рядом исследований, согласно им выполнение ПТ в объеме менее 80% от требуемого является неблагоприятным прогностическим фактором в отношении развития рецидива [14, 49].

Наряду с «классической» ПТ, представляющей собой длительное применение антиметаболитов, некоторые исследовательские группы используют пульсы Vcr + Dexa [22, 48]. Метаанализ, проведенный S. Richards и соавт., показал, что введение реиндукции/интенсификации приводит к 10–15%-му увеличению EFS у пациентов с ОЛЛ [14]. С другой стороны, V. Conter и соавт. не нашли различий в EFS у пациентов группы промежуточного риска (ImRG), получавших или нет пульсы Vcr + Dexa во время ПТ [18].

ТЕРАПИЯ ОСТРОГО ЛИМФОБЛАСТНОГО ЛЕЙКОЗА У ДЕТЕЙ В РОССИИ

До 90-х годов XX века в России не существовало программного лечения ОЛЛ у детей. Различные клиники проводили

лечение пациентов с помощью чередующихся схем введения химиопрепаратов (ВАМП — Vcr, 6-меркаптопурин, метотрексат, Pred; ЦАМП — то же, но вместо Vcr циклофосфамид; применение интерферона и т. д.). Отсутствие в нашей стране организованной системы онкологической статистики, оценивающей результаты лечения, не позволяло назвать точную выживаемость детей с ОЛЛ, однако по данным ведущих клиник уровень пятилетней OS не превышал 20%, а десятилетней — 7% [1, 3, 4]. Одним из путей улучшения результатов лечения стало применение испытанных на Западе интенсивных программ ХТ с хорошо известными конечными результатами [5]. Именно по такому пути пошли многие отечественные центры и отделения детской гематологии/онкологии. Протоколы немецкой исследовательской группы BFM явились первой западной программой ХТ, которая начала широко использоваться в онкогематологических отделениях нашей страны и в 90-х годах стала стандартом *de facto* в России [5].

С 1991 г. НИИ детской гематологии (ныне Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачёва Минздрава России, Москва) использует для лечения детей с ОЛЛ оригинальный отечественный протокол «Москва — Берлин» (ALL-MB 91), созданный в сотрудничестве с клиникой «Шарите» (Берлин, Германия). Результаты терапии по протоколу ALL-BFM 90, полученные в данной клинике, были сопоставимы с результатами западных клиник [5], однако авторы считали, что эту довольно интенсивную и сложную программу терапии будет непросто проводить в России, поскольку она часто сопровождается тяжелыми побочными явлениями, требующими высококачественной и дорогостоящей сопроводительной терапии. Поэтому решено было создать такую же эффективную, но менее агрессивную и дорогую программу лечения с возможностью ее применения в других гематологических клиниках России. Специальными требованиями к новому протоколу были: отказ от применения высокодозной интенсивной ХТ; уменьшение потребности в трансфузиях компонентов крови; лечение пациентов в основном амбулаторно; отказ от облучения у большей части больных.

Основной научной идеей данной программы ХТ являлось представление о ключевой роли «оккультной» нейролейкемии в возникновении рецидивов и, следовательно, в неудачах лечения ОЛЛ у детей. В рамках этой концепции вместо классического стероида Pred был использован Dexa. Кроме того, были введены новый режим длительного (в течение нескольких месяцев) применения L-asp и локальная химиопрофилактика нейролейкемии путем TIT (тройная интратекальная терапия — MTX, цитарабин, Pred) [2]. Важными особенностями нового режима терапии ОЛЛ явились полный отказ от HD MTX, циклофосфана и цитарабина, значительная редукция кумулятивной дозы антрациклинов и отказ от КО для большинства больных.

В первом исследовании ALL-MB 91 пациенты были разделены на две группы риска: группу стандартного риска (SRG) и группу риска (RG). В основу определения групп риска были положены два основных фактора — возраст и инициальный лейкоцитоз.

Для того чтобы результаты такого исследования были объективными, решено было сравнить новый протокол по эффективности и токсичности со стандартным протоколом ALL-BFM 90 в режиме моноцентрового рандомизированного исследования. К 1995 г. повторные статистические анализы данных показали абсолютную идентичность результатов лечения ОЛЛ у детей по двум протоколам ХТ. Вместе с тем протокол ALL-MB 91 уже в этом раннем исследовании обнаружил ряд преимуществ. При лечении по протоколу ALL-BFM 90 более 60% детей с ОЛЛ были отнесены к группам среднего (MRG) и высокого риска (HRG). Все эти дети получали КО. Подавляющее большинство (84%) пациентов, леченных по протоколу ALL-MB 91, относились к SRG, и облучение головы у этих детей не использовалось. У этой же группы пациентов была резко редуцирована кумулятивная доза антрациклинов. Побочные эффекты на программе ALL-MB 91 были умеренно выражены, пациентам требовалось меньше трансфузий эритроцитов, антибиотиков, и они меньше и реже находились в отделении [2].

С августа 1995 г. началось мультицентровое исследование ALL-MB 91/ALL-BFM 90m[1], в рамках которого набор больных был закончен в мае 2002 г. При этом в результате постепенного присоединения новых клиник в исследование было включено более 700 пациентов из 11 центров детской онкологии/гематологии России.

По результатам данного исследования, эффективность нового протокола ALL-MB 91 оказалась такой же, как у ALL-BFM 90m. Несмотря на отсутствие интенсивной высокодозной терапии, EFS больных ОЛЛ соответствовала стандартам, установленным в большинстве современных западных протоколов, и составляла 67 ± 3%, причем у пациентов SRG она равнялась 73%, а у пациентов RG — 54%. Между двумя режимами не наблюдалось различий по частоте достижения полных ремиссий и числу рецидивов, а также по кривой выживаемости за 10 лет наблюдения как в целом, так и в зависимости от отдельных факторов риска [2].

Несмотря на хорошие результаты, оставался целый ряд нерешенных проблем терапии: высокая летальность в связи с терапией и высокая частота нейрорецидивов у больных RG [2, 6].

Успешный опыт исследования ALL-MB 91/ALL-BFM 90m показал эффективность технологии мультицентровых исследований для оптимизации терапии в гематологии/онкологии и оказал огромное влияние на изменение менталитета детских врачей-онкогематологов по всей России. Внедрение новых технологий лечения и подготовка медицинского персонала позволили распространить современные протоколы терапии ОЛЛ не только в клинике института, но и в крупнейших краевых, областных гематологических центрах РФ и Беларуси. Поэтому было решено продолжить совместную работу центров в виде постоянно действующей кооперированной группы «Москва — Берлин», организовав новое исследование ALL-MB 2002.

Протокол ALL-MB 2002 проводился в России в 2002–2008 гг. В исследовании приняли участие более 30 центров России и Белоруссии, за 5 с половиной лет исследования зарегистрировано более 1500 пациентов. Совершенствование принципов сопроводительной терапии, повышение опыта и квалификации медицинского персонала позволили использовать в новом протоколе у отдельных пациентов более интенсивные элементы терапии. Так, была дополнительно выделена подгруппа больных HRG, главной особенностью которой является первичная резистентность ОЛЛ

---

[1] *ALL-BFM 90m — модифицированный протокол ALL-BFM 90, в рамках которого доза MTX уменьшена с 5 до 1 г/м² и длительность его инфузии увеличена с 24 до 36 часов. — Прим. авт.*

к химиотерапии. По своим параметрам она соответствовала группе высокого риска протоколов BFM. Однако принципы стратификации остальных групп риска (в этом исследовании они стали называться «группа стандартного риска» — SRG и «группа промежуточного риска» — ImRG) остались прежними.

Несмотря на успех кооперированной группы «Москва — Берлин», не являющейся по идеологии БФМ-ориентированной, и конкурентные результаты лечения в целом, в ходе исследования ALL-MB 2002 был выявлен ряд проблем терапии ОЛЛ у детей в России. В первую очередь отмечена высокая летальность на этапе индукционной терапии и в состоянии ремиссии по сравнению с ведущими зарубежными клиниками. Частота смертей на этапе индукционной терапии была довольно высокой и составляла для всех пациентов 4,21%, а в группе HRG — 9,18%. Летальность в ремиссии у пациентов SRG и ImRG не различалась и составляла около 5%; у пациентов HRG, получавших интенсивную высокодозную терапию, — 11,22%. Причинами высоких показателей летальности стали относительно поздняя диагностика ОЛЛ в России и поступление детей в специализированные центры в плохом общем состоянии.

Полученные данные были положены в основу исследования ALL-MB 2008, одной из основных идей которого стала новая стратификация на группы риска. Учитывая сохраняющуюся высокую летальность на этапе индукционной терапии, исследователи решили использовать в фор-фазе и на ранних сроках индукции PEG-аспарагиназу (PEG-asp) в надежде на более раннее достижение ремиссии, улучшение ответа на 8-й и 15-й дни терапии и, как следствие, на сокращение длительности аплазии, уменьшение частоты тяжелых инфекций и снижение ранней смертности. У части пациентов SRG согласно рандомизации антрациклины в индукции не использовались вовсе, при этом одной из задач являлось решение вопроса о том, приведет ли это к уменьшению токсичности без потери эффективности терапии. Еще одной задачей стало рандомизированное сравнение эффективности 9 введений PEG-asp в дозе 1000 МЕ/м^2 и 18 введений аспарагиназы *Escherichia coli* в дозе 5000 МЕ/м^2 в терапии консолидации у больных SRG. В протоколе ALL-MB 2008 было также продолжено рандомизированное сравнение эффективности HD-MTX и LD-MTX. Одной из крайне важных задач исследования ALL-MB 2008 было решение вопроса о том, возможен ли полный отказ от КО у всех больных ОЛЛ или в отдельных подгруппах пациентов ImRG, а также достаточно ли для контроля нейролейкемии применения дополнительных интратекальных введений в терапии консолидации.

Исследование ALL-MB 2008 было успешно завершено в 2014 г. Итоги этого исследования обсуждаются, и кооперированная группа готовится к публикациям. Материал, которым располагает кооперированная группа, уникален: в протокол включен 3461 больной со сроком наблюдения до 6 лет в возрасте от 1 месяца до 28 лет. По предварительным данным, 86% пациентов живы; EFS составила 81% (*рис. 1, 2*). Протокол имеет международную регистрацию и, по существу, является визитной карточкой российской клинической науки.

В 2015 г. начато исследование эффективности нового протокола ALL-MB 2015. Принципиальным отличием этого исследования является новая концепция стратификации на терапевтические группы, в которой основополагающую роль играют иммунофенотип и молекулярная генетика бласт-

Рис. 1. Бессобытийная выживаемость пациентов и кумулятивный риск развития рецидивов в протоколах серии «Москва — Берлин» (*данные ФНКЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачёва*). *Примечание. Здесь и на рисунке 2: ППР — полная продолжительная ремиссия, CI — кумулятивный риск, EFS — бессобытийная выживаемость*

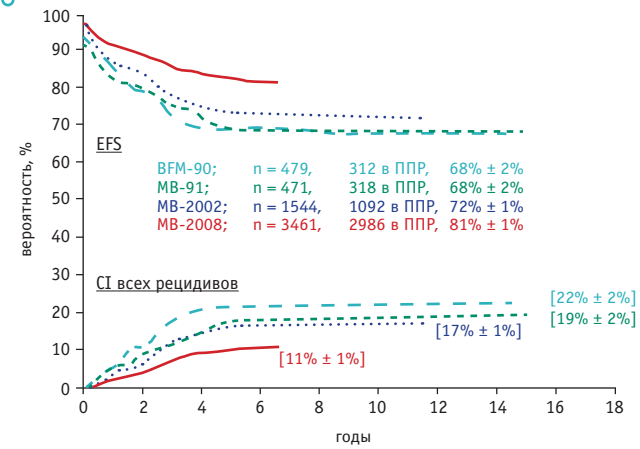
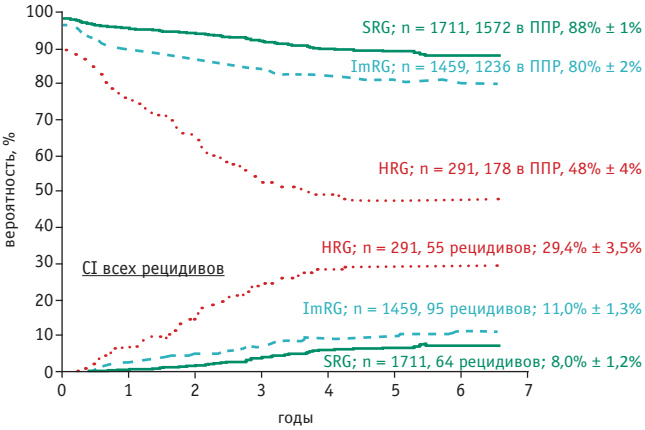


Рис. 2. Бессобытийная выживаемость пациентов в зависимости от группы риска на протоколе ALL-MB 2008 (*данные ФНКЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачёва*)



ных клеток. Впервые разработана совершенно новая стратификация на группы риска для пациентов с Т-клеточным ОЛЛ, основанная как на клинических параметрах и ответе опухоли на терапию, так и на экспрессии CD1a на бластных клетках. Пациенты с ОЛЛ из В-клеток-предшественников старше 15 лет выделяются в отдельную подгруппу, и среди них предполагается провести прямое рандомизированное сравнение эффективности различных ГК. На основе результатов предыдущих исследований вводятся обязательное применение у всех пациентов PEG-asp на 3-й день терапии, LD-MTX в консолидациях и дополнительная интратекальная терапия вместо КО у большей части пациентов. В надежде на возможное уменьшение токсичности терапии предполагается рандомизированное исследование преимуществ прерывистого курса Dexa в индукции перед его постоянным приемом. Планируется исследование эффективности использования новых препаратов у отдельных подгрупп пациентов с плохими результатами терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, бессобытийная выживаемость детей, больных острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ), увеличилась с 5% в 1960-е до 75–80% в 2000-е годы. Ключевыми компонентами такого знаменательного прогресса являются: 1) 3–4-компонентная индукционная терапия (достижение ремиссии у 98–99% пациентов); 2) профилактика поражения ЦНС (уменьшение частоты нейрорецидивов до значений менее 10%); 3) интенсивная фаза терапии; 4) продолжительная фаза поддерживающей терапии.

Несмотря на то что современные программы химиотерапии позволяют добиваться излечения 80% детей с ОЛЛ, терапия остается достаточно интенсивной и токсичной. По-видимому, дальнейшего улучшения результатов можно добиться, сделав ее более эффективной и менее токсичной для определенных подгрупп пациентов. Остаются спорными следующие вопросы: 1) клинические и лабораторные признаки, определяющие прогноз и, соответственно, выбор терапии; 2) прогностическая значимость определения минимальной остаточной болезни; 3) необходимая интенсивность инициальной индукционной терапии; 4) оптимальный режим профилактической ЦНС-терапии; 5) оптимальная продолжительность терапии; 6) показания к проведению трансплантации гемопоэтических стволовых клеток в первой ремиссии; 7) эффективность и необходимость использования высоких доз метотрексата (HD-MTX) и др.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Карачунский А. И. Стратегия терапии острого лимфобластного лейкоза у детей: Дис. … докт. мед. наук. М., 1999.*
2. *Карачунский А. И., Мякова Н. В., Румянцева Ю. В., Тимаков А. М. и др. Результаты мультицентрового исследования лечения острого лимфобластного лейкоза у детей по программам ALL-MB 91/ALL-BFM 90M: анализ эффективности и токсичности // Терапевт. арх. 2007. Т. 79. № 7. С. 19–26.*
3. *Кисляк Н. С. Гемобластозы у детей // Педиатрия. 1980. Т. 8. № 5. С. 3–12.*
4. *Кошель И. В., Курмашов В. И. Эффективность полихимиотерапии острого лимфобластного лейкоза у детей за последние 10 лет // Соврем. проблемы клин. гематологии и трансфузиологии. Тб. 1985. С. 177–189.*
5. *Румянцев А. Г., Самочатова Е. В., Жесткова Н. М., Жиганова Т. В. и др. Результаты лечения острого лейкоза у детей с использованием программ интенсивной терапии // Гематология и трансфузиология. 1994. Т. 39. № 2. С. 21–25.*
6. *Румянцева Ю. В., Карачунский А. И., Румянцев А. Г. Оптимизация терапии острого лимфобластного лейкоза у детей в России // Педиатрия. 2009. Т. 87. № 4. С. 19–27.*
7. *Asselin B. L., Kurtzberg J. Asparaginase // Treatment of acute leukemias / Ed. by C.-H. Pui. Totowa, New Jersey: Humana Press, 2003. P. 365–380.*
8. *Avramis V. I., Panosyan E. H. Pharmacokinetic/pharmacodynamic relationships of asparaginase formulations: the past, the present and recommendations for the future // Clin. Pharmacokinet. 2005. Vol. 44. N 4. P. 367–393.*
9. *Balis F. M., Lester C. M., Chrousos G. P., Heideman R. L. et al. Differences in cerebrospinal fluid penetration of corticosteroids: possible relationship to the prevention of meningeal leukemia // J. Clin. Oncol. 1987. Vol. 5. N 2. P. 202–207.*
10. *Belgaumi A. F., Al-Bakrah M., Al-Mahr M., Al-Jefri A. et al. Dexamethasone-associated toxicity during induction chemotherapy for childhood acute lymphoblastic leukemia is augmented by concurrent use of daunomycin // Cancer. 2003. Vol. 97. N 11. P. 2898–2903.*
11. *Bleyer W. A., Poplack D. G. Prophylaxis and treatment of leukemia in the central nervous system and other sanctuaries // Semin. Oncol. 1985. Vol. 12. N 2. P. 131–148.*
12. *Brenner T. L., Evans W. E. Rationale for high-dose methotrexate in childhood acute lymphoblastic leukemia // Treatment of acute leukemias / Ed. by C.-H. Pui. Totowa, New Jersey: Humana Press, 2003. P. 339–356.*
13. *Chessells J. M. Central nervous system-directed therapy for acute lymphoblastic leukemia // Treatment of acute leukemias / Ed. by C.-H. Pui. Totowa, New Jersey: Humana Press, 2003. P. 161–172.*
14. *Childhood ALL Collaborative Group. Duration and intensity of maintenance chemotherapy in acute lymphoblastic leukemia: overview of 42 trials involving 12 000 randomised children // Lancet. 1996. Vol. 347. N 9018. P. 1783–1788.*
15. *Christie D., Leiper A. D., Chessells J. M., Vargha-Khadem F. Intellectual performance after presymptomatic cranial radiotherapy for leukaemia: effects of age and sex // Arch. Dis. Child. 1995. Vol. 73. N 2. P. 136–140.*
16. *Clarke M., Gaynon P., Hann I., Harrison G. et al. CNS-directed therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia: Childhood ALL Collaborative Group overview of 43 randomized trials // J. Clin. Oncol. 2003. Vol. 21. N 9. P. 1798–1809.*
17. *Conter V., Aricó M., Valsecchi M. G., Rizzari C. et al. Extended intrathecal methotrexate may replace cranial irradiation for prevention of CNS relapse in children with intermediate-risk acute lymphoblastic leukemia treated with Berlin — Frankfurt — Münster-based intensive chemotherapy. The Associazione Italiana di Ematologia ed Oncologia Pediatrica // J. Clin. Oncol. 1995. Vol. 13. N 10. P. 2497–2502.*
18. *Conter V., Valsecchi M. G., Sivestri D., Campbell M. et al. Pulses of vincristine and dexamethasone in addition to intensive chemotherapy for children with intermediate-risk acute lymphoblastic leukemia: a multicentre randomised trial // Lancet. 2007. Vol. 369. N 9556. P. 123–131.*
19. *Dördelmann M., Reiter A., Zimmermann M., Fengler R. et al. Intermediate dose methotrexate is as effective as high dose methotrexate in preventing isolated testicular relapse in childhood acute lymphoblastic leukemia // J. Pediatr. Hematol. Oncol. 1998. Vol. 20. N 5. P. 444–450.*
20. *Evans W. E., Crom W. R., Abromowitch M., Dodge R. et al. Clinical pharmacodynamics of high-dose methotrexate in acute lymphocytic leukemia. Identification of a relation between concentration and effect // N. Engl. J. Med. 1986. Vol. 314. N 8. P. 471–477.*
21. *Freeman A. I., Boyett J. M., Glicksman A. S., Brecher M. L. et al. Intermediate-dose methotrexate versus cranial irradiation in childhood acute lymphoblastic leukemia: a ten-year follow-up // Med. Pediatr. Oncol. 1997. Vol. 28. N 2. P. 98–107.*
22. *Gaynon P. S., Angiolillo A. L., Carroll W. L., Nachman J. B. et al. Long-term results of the children's cancer group studies for childhood acute lymphoblastic leukemia 1983–2002: a Children's Oncology Group Report // Leukemia. 2010. Vol. 24. N 2. P. 285–297.*
23. *Gaynon P. S., Lustig R. H. The use of glucocorticoids in acute lymphoblastic leukemia of childhood: molecular, cellular, and clinical considerations // J. Pediatr. Hematol. Oncol. 1995. Vol. 17. N 1. P. 1–12.*
24. *Henze G., Langermann H.-J., Ritter J., Schellong G. et al. Treatment strategy for different risk groups in childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the BFM study group // Modern Trends in Human Leukemia IV / Ed. by R. Neth, R. C. Gallo, T. Graf, K. Mannweiler, K. Winkler. Heidelberg: Springer Merlin, 1981. P. 87–93.*
25. *Hill F. G., Richards S., Gibson B., Hann I. et al. Successful treatment without cranial radiotherapy of children receiving intensified chemotherapy for acute lymphoblastic leukemia: results of the risk-stratified randomized central nervous system treatment trial MRC UKALLXI (ISRC TN 16757172) // Br. J. Haematol. 2004. Vol. 124. N 1. P. 33–46.*
26. *Hurwitz C. A., Silverman L. B., Schorin M. A., Clavell L. A. et al. Substituting dexamethasone for prednisone complicates remission induction in children with acute lymphoblastic leukemia // Cancer. 2000. Vol. 88. N 8. P. 1964–1969.*
27. *Igarashi S., Manabe A., Ohara A., Kumagai M. et al. No advantage of dexamethasone over prednisolone for the outcome of standard- and intermediate-risk childhood acute lymphoblastic leukemia in the Tokyo Children's Cancer Study Group L95-14 protocol // J. Clin. Oncol. 2005. Vol. 23. N 27. P. 6489–6498.*
28. *Ito C., Evans W. E., McNinch L., Coustan-Smith E. et al. Comparative cytotoxicity of dexamethasone and prednisolone in childhood acute*

lymphoblastic leukemia // J. Clin. Oncol. 1996. Vol. 14. N 8. P. 2370–2376.
29. Kamps W. A., van der Pal-de Bruin K. M., Veerman A. J. P., Fiocco M. et al. Long-term results of Dutch Childhood Oncology Group studies for children with acute lymphoblastic leukemia from 1984 to 2004 // Leukemia. 2010. Vol. 24. N 2. P. 309–319.
30. Kimball Dalton V. M., Gelber R. D., Li F., Donnelly M. J. et al. Second malignancies in patients treated for childhood acute lymphoblastic leukemia // J. Clin. Oncol. 1998. Vol. 16. N 8. P. 2848–2853.
31. Kurtzberg J., Asselin B., Poplack D. et al. Antibodies to asparaginase alter pharmacokinetics and decrease enzyme activity in patients on asparaginase therapy // Proc. Am. Assoc. Cancer. Res. 1993. Vol. 34. P. 304.
32. Margolin J. F., Poplack D. G. Acute lymphoblastic leukemia // Principles and practice of pediatric oncology / Ed. by P. A. Pizzo, D. G. Poplack. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1997. P. 409–462.
33. Mattano L. A., Sather H. N., Trigg M. E., Nachman J. B. Osteonecrosis as a complication of treating acute lymphoblastic leukemia in children: a report from the Children's Cancer Group // J. Clin. Oncol. 2000. Vol. 18. N 18. P. 3262–3272.
34. Mitchell C D., Richards S. M., Kinsey S. E., Lilleyman J. et al. Benefit of dexamethasone compared with prednisolone for childhood acute lymphoblastic leukemia: results of the UK Medical Research Council ALL 97/99 randomized trial // Br. J. Haematol. 2005. Vol. 129. N 6. P. 734–745.
35. Mitchell C. D., Richards S., Harrison C. J., Eden T. Long-term follow-up of the United Kingdom medical research council protocols for childhood acute lymphoblastic leukaemia, 1980–2001 // Leukemia. 2010. Vol. 24. N 2. P. 406–418.
36. Möricke A., Zimmermann M., Reiter A., Henze G. et al. Long-term results of five consecutive trials in childhood acute lymphoblastic leukemia performed by the ALL-BFM study group from 1981 to 2000 // Leukemia. 2010. Vol. 24. N 2. P. 265–284.
37. Müller H. J., Beier R., Löning L., Blütters-Sawatzki R. et al. Pharmacokinetics of native Escherichia coli asparaginase (Asparaginase medac) and hypersensitivity reactions in ALL-BFM 95 reinduction treatment // Br. J. Haematol. 2001. Vol. 114. N 4. P. 794–799.
38. Nesbit M., Chard R., Evans A., Karon M. et al. Evaluation of intramuscular versus intravenous administration of L-asparaginase in childhood leukemia // Am. J. Pediatr. Hematol. Oncol. 1979. Vol. 1. N 1. P. 9–13.
39. Niemeyer C. M., Gelber R. D., Tarbell N. J., Donnelly M. et al. Low-dose versus high-dose methotrexate during remission induction in childhood acute lymphoblastic leukemia (Protocol 81-01 update) // Blood. 1991. Vol. 78. N 10. P. 2514–2519.
40. Pinkel D. History and development of total therapy for acute lymphocytic leukemia // Leukemia research: advances in cell biology and treatment / Ed. by S. B. Murphy, J. R. Gilbert. N. Y.: Elsevier Science Publishing, 1983. P. 189–201.
41. Pui C.-H. Toward optimal central nervous system-directed treatment in childhood acute lymphoblastic leukemia // J. Clin. Oncol. 2003. Vol. 21. N 2. P. 179–181.
42. Pui C.-H., Campana D., Evans W. E. Childhood acute lymphoblastic leukemia — current status and future perspectives // Lancet Oncol. 2001. Vol. 2. N 10. P. 597–607
43. Pui C.-H., Robison L. L., Look A. T. Acute lymphoblastic leukemia // Lancet. 2008. Vol. 371. N 9617. P. 1030–1043.
44. Pullen J., Boyett J., Shuster J., Crist W. et al. Extended triple intrathecal chemotherapy trial for the prevention of CNS relapse in good-risk and poor-risk patients with B-progenitor acute lymphoblastic leukemia: a Pediatric Oncology Group study // J. Clin. Oncol. 1993. Vol. 11. N 5. P. 839–849.
45. Raetz E. A., Salzer W. L. Tolerability and efficacy of L-asparaginase therapy in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia // J. Pediatr. Hematol. Oncol. 2010. Vol. 32. N 7. P. 554–563.
46. Riehm H., Gadner H., Henze G., Kornhuber B. et al. Acute lymphoblastic leukemia: treatment in three BFM studies (1970–1981) / Ed. by S. B. Murphy, J. R. Gilbert. N. Y.: Elsevier Science Publishing, 1983. P. 251–263.
47. Riehm H., Gadner H., Henze G., Kornhuber B. et al. Results and significance of six randomized trials in four consecutive ALL-BFM studies // Haematol. Blood Transfus. 1990. Vol. 33. P. 439–450.
48. Schmiegelow K., Forestier E., Hellebostad M., Heyman M. et al. Long-term results of NOPHO ALL-92 and ALL-2000 studies of childhood acute lymphoblastic leukemia // Leukemia. 2010. Vol. 24. N 2. P. 345–354.
49. Schrappe M., Stanulla M. Treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia // Treatment of acute leukemias / Ed. by C.-H. Pui. Totowa, New Jersey: Humana Press, 2003. P. 87–104.
50. Silverman L. B., Stevenson K. E., O'Brien J. E. et al. Long-term results of Dana-Farber Cancer Institute ALL Consortium protocols for children with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia (1985–2000) // Leukemia. 2010. Vol. 24. N 2. P. 320–334.
51. Sterba J., Valík D, Bajciová V, Kadlecová V. et al. High-dose methotrexate and/or leucovorin rescue for the treatment of children with lymphoblastic malignancies: do we really know why, when and how? // Neoplasma. 2005. Vol. 52. N 6. P. 456–463.
52. Teuffel O., Kuster S. P., Hunger S. P., Conter V. et al. Dexamethasone versus prednisone for induction therapy in childhood acute lymphoblastic leukemia: a systematic review and meta-analysis // Leukemia. 2011. Vol. 25. N 8. P. 1232–1238.
53. Veerman A. J. P. Diagnosis, prophylaxis and treatment of central nervous system involvement in acute lymphoblastic leukemia // Treatment of acute leukemias / Ed. by C.-H. Pui. Totowa, New Jersey: Humana Press, 2003. P. 173–182.
54. Zalewska-Szewczyk B., Andrzejewski W., Mlynarski W., Jedrychowska-Dańska K. et al. The anti-asparagines antibodies correlate with L-asparagines activity and may affect clinical outcome of childhood acute lymphoblastic leukemia // Leuk. Lymph. 2007. Vol. 48. N 5. P. 931–936. ■