

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ РЕЖИМОВ ХИМИОТЕРАПИИ ОСТРОГО ЛИМФОБЛАСТНОГО ЛЕЙКОЗА BFM-90m, MB-91 И PECO-92 В МОСКВЕ И САНКТ-ПЕТЕРБУРГЕ

Э.Г. Бойченко¹, Э.М. Петрова¹, М.Б. Ивановская¹, И.А. Гарбузова¹, М.Б. Белогурова²,
Г.Г. Радулеску², Ю.В. Румянцева³, Д.В. Литвинов^{3,4}, С.Н. Лагойко³, К.Л. Кондратчик⁵,
Н.И. Пономарева^{3,4}, Н.Р. Тюкалова⁴, А.И. Карачунский³

¹Детская городская больница №1; ²Городская клиническая больница №31, Санкт-Петербург;

³ФГУ Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии; ⁴Российская детская клиническая больница; ⁵Морозовская городская детская клиническая больница №1, Москва

Контакты: Эльмира Госмановна Бойченко boychenko_elmira@dgb.spb.ru

Проведен сравнительный ретроспективный анализ результатов лечения по 3 режимам химиотерапии (ХТ) — ALL BFM-90m, ALL MB-91 и PECO-92 у первичных больных острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ) в возрасте до 18 лет, зарегистрированных в клиниках Москвы и Санкт-Петербурга в период с 01.01.1993 г. по 01.01.1999 г. Этот анализ показал, что если между протоколами ALL-BFM-90m и ALL-MB-91 никаких различий в результатах лечения ОЛЛ у детей обнаружено не было, то результаты лечения на протоколе PECO-92 оказались значительно хуже. Бессобытийная выживаемость (БСВ) у больных из Санкт-Петербурга, лечившихся по протоколу PECO-92, достоверно хуже, чем у пациентов, получавших протоколы ALL-BFM-90m ($p=0,0056$) и ALL-MB-91 ($p=0,0239$) — 60 ± 3 , 74 ± 4 и $73\pm4\%$ соответственно. Основной причиной ухудшения результатов лечения больных ОЛЛ по данному протоколу стало большее число рецидивов. При этом различий летальности в индукции и в ремиссии между тремя режимами ХТ ОЛЛ у детей не отмечено. Достоверные и наиболее резкие различия в отношении БСВ между протоколом PECO-92 и программами ALL-BFM-90m и ALL-MB-91 получены в подгруппах мальчиков, среди детей в возрастной группе от 1 года до 10 лет, с инициальным лейкоцитозом $> 100\ 000/\text{мм}^3$, у пациентов с не-Т-клеточным фенотипом и у пациентов с увеличением селезенки > 4 см.

Ключевые слова: острый лимфобластный лейкоз, дети, химиотерапия, PECO-92, ALL-MB-91, ALL-BFM-90

COMPARATIVE ANALYSIS OF THREE VARIOUS CHEMOTHERAPY PROTOCOLS FOR ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA BFM-90M, MB-91 AND PECO-92 IN MOSCOW AND ST.-PETERSBURG

E.G. Boichenko¹, E.M. Petrova¹, M.B. Ivanovskaya¹, I.A. Garbusova¹, M.B. Belogurova², G.G. Radulesku², Yu.V. Roumiantseva³,
D.V. Litvinov^{3,4}, S.N. Lagoiko³, K.L. Kondratchik⁵, N.I. Ponomareva^{3,4}, N.R. Tkalova⁴, A.I. Karachunsky³

¹Municipal children hospital №1, St.-Petersburg; ²Municipal clinical hospital №31, St.-Petersburg; ³Federal research center of pediatric hematology, oncology and immunology, Moscow; ⁴Russian children clinical hospital, Moscow; ⁵Morozov children clinical hospital №1, Moscow

Comparative retrospective analysis of treatment results of three different chemotherapy protocols - ALL BFM 90m, ALL MB 91 and PECO 92 — in primary ALL patients aged before 18 years, registered in Moscow and St-Petersburg clinics from 01.01.1993 to 01.01.1999 is presented. It has been shown, that treatment results of PECO 92 protocol have appeared much worse, thus, any differences in treatment results for children with ALL between ALL BFM 90m and ALL MB 91 protocols were not revealed. Event-free survival (pEFS) of St-Petersburg patients, received PECO 92 protocol ($60\pm3\%$), was significantly worse, in comparison with patients treated according to ALL BFM 90m protocol ($74\pm4\%$; $p=0,0056$) and ALL MB 91 protocol ($73\pm4\%$; $p=0,0239$). The high incidence of relapses became a main cause of efficacy decreasing. Differences of induction and remission death incidences between three chemotherapy protocols were not revealed. Significant and most expressive EFS differences between PECO-92 and two other protocols were obtained in boys, in a 1–10 age group, and in patients with leukocytes count $> 100\ 000/\text{mm}^3$, in patients with non-T-ALL and in patients with spleen size > 4 cm.

Key words: acute lymphoblastic leukemia (ALL), children, chemotherapy, PECO-92, ALL-MB-91, ALL-BFM-90

До 90-х годов XX в. в странах бывшего СССР не существовало программного лечения острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) у детей. Различные клиники проводили лечение пациентов с помощью чередующихся схем введения химиопрепаратов (ВАМП — винкристин, адриамицин, мелфалан, преднизолон, ЦАМП — замена винкристина циклофосфаном, применение интерферона и т.д.), при этом выживаемость не превышала 20%, а леталь-

ность от терапии составляла 15% [1]. Улучшить это сложное положение можно было либо путем применения хорошо отработанных на Западе программ интенсивной химиотерапии (ХТ), либо посредством создания оригинального отечественного протокола.

В связи с расширением международного сотрудничества и появлением возможностей профессионального обмена в начале 90-х годов началось активное внедрение принятых на Западе методов ин-

тенсивной ХТ, в основе которых была заложена интенсификация раннего этапа лечения с целью полноценной изначальной редукции лейкоемического клона и предотвращения формирования оставшихся лимфобластами лекарственной резистентности [2]. Для этого использовали чередующиеся лекарственные комбинации с малой перекрестной резистентностью и потенцирующим действием [3].

Протоколы германской исследовательской группы BFM (Berlin—Frankfurt—Münster Group) явились первой западной программой поли-ХТ (ПХТ), которая получила широкое распространение в онкогематологических отделениях нашей страны [4] и в 90-х годах стала стандартом *de facto* в России.

На развитие интенсивной ХТ в Санкт-Петербурге благодаря сотрудничеству с Клиникой Гамбургского университета основное влияние оказала терапевтическая программа другой германской исследовательской группы — COALL (Cooperative study group for childhood ALL). Главной целью исследований, проводимых группой COALL, помимо улучшения долговременной выживаемости, было снижение токсичности ХТ (перенос введения L-аспарагиназы с индукции на более поздние этапы лечения; введение L-аспарагиназы в виде очень высоких одиночных доз, обеспечивающих полноценную деплецию аспарагина, вместо многократных малых доз; снижение кумулятивной дозы антрациклинов и поиск «щадящих» путей их введения для минимизации кардиотоксического эффекта) и постепенное уменьшение числа детей, получивших краниальное облучение [5].

Существовало несколько причин для внедрения модифицированных, а не оригинальных программ ХТ в России. К 90-м годам в экономически развитых странах был накоплен огромный опыт по проведению программной интенсивной ПХТ ОЛЛ у детей [8—8]. С одной стороны, это свидетельствовало о неоспоримом преимуществе использования данного метода лечения и демонстрировало значительное улучшение показателей долговременной выживаемости, с другой — не оставалось сомнений в том, что процесс проведения интенсивной ХТ сопровождается развитием тяжелых осложнений, обусловленных токсическими эффектами самих химиопрепаратов и глубокой депрессией кроветворения, неизбежно возникавшей в ходе лечения. Успешное проведение ХТ требовало бесперебойного и полноценного обеспечения дорогостоящими препаратами для цитостатической и сопроводительной терапии, а также организации четкой инфраструктуры лечебно-диагностического процесса.

Важным моментом было и то, что к 90-м годам на Западе появилась статистика вторых опухолей (second malignancies), возникавших у детей-«долгжителей», получивших химиолучевую терапию в раннем детстве и находившихся в стойкой продолжительной ремиссии ОЛЛ [9—14]. Возникновение вторых опухолей было обусловлено канцеро-

генным эффектом некоторых цитостатических препаратов, но прежде всего — краниальным облучением в рамках профилактики поражения центральной нервной системы (ЦНС) при лейкомии. В связи с этим необходимо было резко ограничить показания к проведению лучевой терапии ЦНС, а также снизить интенсивность программ ХТ у больных с низким риском развития рецидивов.

По этой причине в оригинальные протоколы BFM и COALL были внесены модификации, адаптирующие данные лечебные программы для применения в условиях российских клиник. Эти модификации в протоколе BFM касались в основном снижения дозы метотрексата, а в протоколе COALL — уменьшения разовых доз L-аспарагиназы и цитарабина.

В 1992 г. с учетом результатов проведенных группой COALL кооперативных исследований (COALL-82, COALL-85, COALL-89 [5, 15—22]) был разработан специальный протокол для Санкт-Петербурга РЕСО-92. Одновременно в России стал широко использоваться модифицированный вариант германского протокола ALL-BFM-90 — ALL-BFM-90m.

В 1991 г. появился первый отечественный протокол для лечения ОЛЛ у детей — «Москва—Берлин 91», или ALL-MB-91 [23—27]. Теоретической основой данного протокола послужила научная концепция о ключевой роли скрытой нейрорлейкемии в патогенезе ОЛЛ у детей [28] и о возможности ее эффективного контроля с помощью терапевтических элементов, отобранных на основе данных, полученных немецкой группой BFM (ALL-BFM 76/79, 81/83, 86) [29, 30], в голландских исследованиях DCLSG (Dutch Childhood Leukemia Study Group) ALL-5 и ALL-6 [31, 32] и американской группой Dana Farber (DFCI 81-01 и 85-01) [33—35]. Несмотря на то что были использованы терапевтические компоненты из режимов терапии DFCI и DCLSG ALL-6, данный протокол существенно отличался по своему дизайну от всех имевшихся на тот период времени программ ХТ ОЛЛ у детей, в том числе ALL-BFM-90 и COALL.

Основными идеями нового протокола являлись замена преднизолона на дексаметазон, применение длительного режима терапии аспарагиназой и использование пролонгированной интратекальной терапии тремя препаратами — метотрексатом, цитарабином и дексаметазоном. Важные составляющие нового режима терапии ОЛЛ — полный отказ от интенсивной ХТ, значительная редукция кумулятивной дозы антрациклинов и отказ от краниального облучения для большинства больных. Это должно было сделать его более простым в выполнении и менее токсичным, чем упомянутые выше западные программы ХТ [36].

За последние 15 лет онкогематологическими отделениями Москвы и Санкт-Петербурга накоплено большое количество данных, полученных в результате проведения различных режимов ХТ ОЛЛ у детей. Возникла необходимость эти данные детально проанализировать и обобщить с целью

выбора наиболее оптимального режима терапии. В связи с этим было решено провести сопоставление различных подходов к проведению программной ХТ ОЛЛ у детей путем объединения баз данных клиник Москвы и Санкт-Петербурга с последующим проведением метаанализа.

В период с января 1993 г. до января 2007 г. в клиниках Москвы и Санкт-Петербурга пролечено свыше 1300 детей с ОЛЛ. С учетом того что не только дизайны протоколов модифицировались за прошедшие 15 лет, но (что гораздо более существенно) также значительно изменилось качество сопроводительной терапии и опыт врачей клиник, для максимально корректного анализа было принято решение сравнивать между собой группы больных, зарегистрированные за одинаковые промежутки времени. Поскольку первый модифицированный вариант протокола COALL, названный PECO-92, был завершен в декабре 1998 г., в нашей работе мы приводим данные сравнительного анализа результатов лечения по 3 режимам ХТ — ALL-BFM-90m, ALL-MB-91 и PECO-92 — у больных, зарегистрированных в клиниках Москвы и Санкт-Петербурга в период с 01.01.1993 г. по 01.01.1999 г.

Материалы и методы

Пациенты. В исследование включены данные первичных больных ОЛЛ в возрасте до 18 лет, находившихся на лечении в отделениях онкологии и гематологии детского возраста Санкт-Петербурга и Москвы в период с 01.01.1993 г. по 01.01.1998 г. К категории первичных были отнесены пациенты, которые не получали ХТ до начала специфического лечения либо получили лечение преднизолоном длительностью ≤ 7 дней, поскольку такая терапия могла быть приравнена к циторедуктивной предварительной фазе; диагноз ОЛЛ в этом случае был подтвержден данными цитохимического исследования и иммунофенотипирования.

Набор первичных пациентов. Проанализированы данные первичных больных ОЛЛ, поступавших в Республиканскую детскую клиническую больницу, Морозовскую детскую клиническую больницу (Москва), Детскую городскую больницу №1 и Городскую больницу №31 (Санкт-Петербург).

Критерии включения. В данной работе пациенты включались в анализ при выполнении следующих условий:

- возраст на момент постановки диагноза от 0 до 18 лет;
- начало индукционной терапии: 01.01.1993—01.01.1998;
- зарегистрированы в перечисленных выше клиниках;
- наличие диагноза ОЛЛ, установленного на основании клинических данных, анализов периферической крови, результатов морфологического и цитохимического исследований и иммунофенотипирования клеток костного мозга;

— получение информированного согласия родителей (опекунов) пациента на лечение.

Больных исключали из анализа при наличии хотя бы одного из перечисленных ниже признаков:

- ОЛЛ — вторая злокачественная опухоль;
- В-ОЛЛ (пациенты с морфологическим вариантом FAB L3 и иммунофенотипом зрелых В-клеток);
- тяжелое сопутствующее заболевание, не позволяющее проводить ХТ по протоколу (многочисленные пороки развития, порок сердца, болезни обмена веществ и др.);
- отклонения от протокола, не обусловленные побочными действиями лечения и/или осложнениями течения заболевания;
- смерть до начала терапии по протоколу;
- отказ родителей от проведения терапии по протоколу.

Клинические группы, проанализированные в данной работе:

1) пациенты ($n=149$), получавшие лечение в соответствии с протоколом ALL-BFM-90m на базе 2 отделений РДКБ и отделения детской гематологии Морозовской детской клинической больницы и поступившие в указанные выше клиники в период с 01.01.1993 г. по 01.01.1999 г.;

2) все первичные больные ($n=130$), получавшие лечение в соответствии с протоколом ALL-MB-91 на базе 2 отделений РДКБ и отделения детской гематологии Морозовской детской клинической больницы и поступившие в указанные выше клиники в период с 01.01.1993 г. по 01.01.1999 г.;

3) все первичные больные ($n=214$), получавшие лечение в соответствии с протоколом PECO-92 на базе отделений онкогематологии Детской городской больницы №1 и Городской больницы №31 Санкт-Петербурга и поступившие в клиники в период с 01.01.1993 г. по 01.01.1999 г.

Таким образом, все 3 протокола, а именно — ALL-MB-91, ALL-BFM-90 и ALL-PECO — проводились в Москве и Санкт-Петербурге в одно и то же время.

Режимы ХТ ОЛЛ у детей. Детали режимов ХТ, профилактики нейтролейкемии и стратификации по группам риска представлены в табл. 1—4.

Для стратификации на группы риска использовали комбинации различных факторов риска. Несмотря на то что иммунофенотип, инициальное поражение ЦНС, наличие ремиссии на 28—36-е сутки индукции и наличие $t(9;22)$ во всех протоколах были общими критериями стратификации, по другим параметрам стратификация отличалась. При этом в протоколах ALL-MB-91 и PECO-92 стратификацию производили на 2 группы — стандартного и высокого риска, а в протоколе ALL-BFM-90m — на 3 группы — стандартного, промежуточного и высокого риска.

Все протоколы ХТ включали в себя индукцию ремиссии, интенсивную фазу лечения (или так на-

Таблица 1. Стратификация на группы риска в зависимости от протокола¹

Показатель	BFM-90	стандартный MB-91	РЕСО	Риск промежуточный BFM-90	BFM-90	высокий MB-91	РЕСО
Инициальный лейкоцитоз	RF* $\leq$ 0,8	$\leq$ 50 000	$\leq$ 25 000	RF $\geq$ 0,8	— ²	$\geq$ 50 000	$\geq$ 25 000
Органомегалия	RF $\leq$ 0,8	— ²	— ²	RF $\geq$ 0,8	— ²	— ²	— ²
Иммунофенотип	не-Т-клеточный	не-Т-клеточный	не-Т-клеточный	Т-клеточный	—	Т-клеточный	Т-клеточный
Возраст, годы	—	>1	—	—	—	<1	— ²
Поражение ЦНС	Нет	Нет	Нет	Да	—	Да	Да
t(4;11)	—	—	—	—	—	—	— ²
t(9;22)	Нет	Нет	Нет	Нет	Да	Да	Да
Ответ на 8-й день: бласты в крови, мкл	<1000	— ²	— ²	— ²	≥ 1000	— ²	— ²
Ремиссия на 28/36-й день	Да	Да	Да	Да	Нет	— ³	Нет

¹Для стратификации в группу стандартного риска должны выполняться все критерии, а для стратификации в группы промежуточного и высокого риска — хотя бы один. ²Знак прочерка (—) означает, что данный фактор не используется в протоколе как критерий для стратификации в данную группу риска. ³В протоколе ALL-MB-91 отсутствие ремиссии на 36-й день индукции означало не группу высокого риска, а расценивалось как событие (nonresponder). *RF — фактор риска.

зываемую консолидацию ремиссии), поддерживающую терапию и локальную профилактику нейролейкемии. Детали индукции ремиссии и интенсивной фазы терапии, включавшей в себя одну или несколько консолидаций и/или реиндукций, отражены в табл. 2. В табл. 3 представлена поддерживающая терапия, а в табл. 4 — режимы профилактики нейролейкемии в зависимости от программы ХТ.

Модификация протокола ALL-BFM-90 в России заключалась в изменении дозы и режима введения метотрексата (вместо 5 г/м² в течение 24 ч — 1 г/м² в течение 36 ч).

Принципиальным отличием протокола РЕСО-92 по сравнению с оригинальным протоколом COALL явилось уменьшение дозы L-аспарагиназы с 45 000 до 25 000 ЕД/м² и разовой дозы цитозара с 3 до 2 г/м².

Диагностика и определение событий. Диагноз ОЛЛ устанавливали на основании международных критериев с оценкой клинических данных, анализов периферической крови, результатов исследования костного мозга при наличии $\geq 25\%$ лимфобластов. Для верификации варианта лейкемии использовали морфологическое, цитохимическое, иммунологическое, цитогенетическое и молекулярно-биологическое исследования мононуклеаров костного мозга.

В ходе иммунофенотипирования определяли линейную принадлежность лейкоэмических бластных клеток. ОЛЛ из клеток-предшественников В-клеточного ряда диагностировали в случае, если $> 20\%$ бластных клеток были положительны по TdT, CD19 и HLA-DR (pro-B-ОЛЛ), либо по TdT, CD10, CD19 и HLA-DR (common ОЛЛ), или по TdT, CD10, CD19, HLA-DR и цитоплазматическому IgM

(pre-B-ОЛЛ). Т-клеточный ОЛЛ был верифицирован при наличии $> 20\%$ бластных клеток, положительных по TdT, CD2, цитоплазматическому CD3 (CyCD3) и/или CD7. Острый недифференцированный лейкоз (ОНЛ) диагностировали, когда все маркеры, характерные для pro-B, common, pre-B и Т-клеточных вариантов ОЛЛ, а также все миелоидные маркеры были отрицательными. Пациенты с ОНЛ и зрелой В-клеточной лейкемией в исследование не включались. По техническим причинам определение иммунофенотипа было проведено у 133 из 149 больных, получавших терапию по протоколу ALL-BFM-90m, у 118 из 130 пациентов, лечившихся по протоколу ALL-MB-91, и у 187 из 214 больных, получивших лечение по протоколу РЕСО 92.

Поражение ЦНС диагностировали при цитозе > 5 ядросодержащих клеток в 1 мкл цереброспинальной жидкости и наличии при этом лейкоэмических бластных клеток либо при выявлении лейкоэмической инфильтрации головного мозга. Статус ЦНС остался неизвестным у 3 больных, лечившихся по программе ALL-BFM-90m.

Костномозговая ремиссия считалась достигнутой при наличии в костномозговом пунктате $<5\%$ бластных клеток, полиморфной цитологической картине костного мозга, нормальном анализе крови и отсутствии экстрамедуллярных проявлений лейкемии. **Ранняя смерть** или смерть в индукции определялась как летальный исход в течение преднизолоновой профазы и терапии индукции до начала консолидации. **Смертью во время ремиссии** считали смерть, наступившую по разным причинам после достижения костномозговой ремиссии. **Рефрактерными к терапии** (non-responders) считались пациенты,

Таблица 2. Индукция и интенсивная фаза ХТ в зависимости от протокола

Препарат	ALL-MB-91		ALL-BFM-90m		РЕСО-92	
	доза/м ²	способ применения, нед	доза/м ²	способ применения, нед	доза/м ²	способ применения, нед
	Индукция		Индукция (протокол Ia)		Индукция	
Преднизолон			60 мг	Внутрь ежедневно; 1—4		
Дексаметазон	6 мг	Внутрь ежедневно; 1—4			6 мг	Внутрь ежедневно; 1—4
Винкристин	1,5 мг	В/в еженедельно №5; 1—5	1,5 мг	В/в еженедельно №4; 1—4	1,5 мг	В/в еженедельно №4; 1—4
Даунорубин	45 мг	В/в №1 (2); 1(3)	30 мг	В/в еженедельно №4; 1—4	36 мг	В/в еженедельно №4; 1—4
L-аспарагиназа	10 000 ЕД	В/м №2; 5 и 6	10 000 ЕД	В/в 1 раз в 3 дня №8; 2—5		
	Консолидация I		Интенсификация Протокол Ib		Консолидация	
Меркаптопурин	50 мг	Внутрь ежедневно; 8—13	50 мг	Внутрь ежедневно; 6—9	100 мг	Внутрь ежедневно; 5, 7 и 12
Метотрексат	30 мг	В/м еженедельно №6; 8—13				
Высокодозный метотрексат					1000 мг	В/в в течение 24 ч №3; 5, 7 и 12
L-аспарагиназа	10 000 ЕД	В/м еженедельно №6; 8—13			25 000 ЕД	В/в №5; 5, 7, 9, 11 и 14
Даунорубин	30 мг	В/в №3; 8, 11, 14				
Дексаметазон	6 мг	Внутрь ежедневно; 14—15				
Винкристин	1,5 мг	В/в №2; 14 и 15				
Цитарабин			75 мг	В/в 4 блока по 4 дня; 6—9		
Циклофосфамид			1000 мг	В/в №2; 6, 10	1000 мг	В/в №2; 5, 7
HDARa-C					2000 мг	В/в №4; 9
	Консолидация II		Протокол М		Реиндукция I	
Меркаптопурин	50 мг	Внутрь ежедневно; 16—21	25 мг	Внутрь ежедневно; 12—19		
Метотрексат	30 мг	В/м еженедельно №6; 16—21	1000 мг	В/в в течение 36 ч №4; 13, 15, 17, 19		
L-аспарагиназа	10 000 ЕД	В/м еженедельно №6; 6—21			25 000 ЕД	В/в №1; 18
Даунорубин	30 мг	В/в №2; 16 и 19			36 мг	В/в №2; 17 и 18
Дексаметазон	6 мг	Внутрь ежедневно; 22—23			6 мг	Внутрь ежедневно; 17
Винкристин	1,5 мг	В/в №2; 22 и 23			1,5 мг	В/в №2; 17 и 18
	Консолидация III		Протокол П		Реиндукция II и III (группа высокого риска)	
Меркаптопурин	50 мг	Внутрь ежедневно; 24—29				
Метотрексат	30 мг	В/м еженедельно №6; 24—29				
L-аспарагиназа	10 000 ЕД	В/м еженедельно; 24—29	10 000 ЕД	В/в №2; 23, 24	25 000 ЕД	В/в №2; 22 и 26
Доксорубин			30 мг	В/в еженедельно №4; 22—25	36 мг	В/в №4; 21 и 22, 25 и 26
Дексаметазон	6 мг	Внутрь ежедневно; 30—31	10 мг	Внутрь ежедневно; 22—24	6 мг	Внутрь ежедневно; 21 и 25
Винкристин	1,5 мг	В/в №2; 30—31	1,5 мг	В/в еженедельно №4; 22—25	1,5 мг	В/в №4; 21 и 22, 25 и 26
Цитарабин			75 мг	В/в 4 блока по 4 дня; 27—28		
Циклофосфамид			1000 мг	В/в №1; 27		
Тиогуанин			60 мг	Внутрь ежедневно; 27—28		

Примечание. Здесь и в табл. 3: в/в — внутривенно, в/м — внутримышечно.

Таблица 3. Поддерживающая терапия в зависимости от протокола

Препарат	ALL-MB-91		ALL-BFM-90m		РЕСО-92		доза/м ² , мг
	доза/м ² , мг	способ применения, нед	доза/м ² , мг	способ применения, нед	доза/м ² , мг	способ применения, нед	
Меркаптопурин	50	Внутрь ежедневно	50	Внутрь ежедневно	25	Внутрь ежедневно	25
Метотрексат	30	В/м еженедельно	20	Внутрь еженедельно	60	Внутрь еженедельно	60
Дексаметазон	6	Внутрь 14 дней каждые 6 нед					
Винкристин	1,5	В/в №2; каждые 6 нед					

не достигшие ремиссии на 36-й день терапии по программе ALL-MB-91 или на 33-й день — по программе ALL-BFM-90. В исследовании РЕСО-92 к категории non-responders относились пациенты, не достигшие ремиссии на 56-й день; больные, не достигшие ремиссии по окончании этапа индукции (28-й день), относились к late-responders. **Изолированный костномозговой рецидив** регистрировали в случае появления $\geq 20\%$ бластных клеток в костном мозге после достигнутой ранее ремиссии без признаков экстрамедуллярной лейкемической инфильтрации. При доказанной экстрамедуллярной лейкемической инфильтрации **комбинированный костномозговой рецидив** диагностировали при наличии $> 5\%$ лимфобластов в костном мозге. **Изолированный экстрамедуллярный рецидив** диагностировали при наличии клинических экстрамедуллярных проявлений лейкемии и отсутствии лейкемической инфильтрации ($< 5\%$ лимфобластов) в костном мозге. Рецидив ЦНС диагностировали при содержании ≥ 5 лейкоцитов в 1 мкл ликвора при наличии лимфобластов. Тестикулярный рецидив устанавливали клинически, однако в случае одностороннего поражения проводили биопсию контралатерального яичка. **Вторая опухоль** — развитие второго онкологического заболевания после окончания или на фоне ХТ по поводу ОЛЛ. Пациент считался **выбывшим из-под наблюдения** (lost-to-follow-up — LFU) при отсутствии информации о нем более года.

Статистический анализ. Результаты терапии ОЛЛ оценивали по числу пациентов, достигших пол-

ной ремиссии (ПР), количеству рецидивов, летальных исходов в ПР и числу детей, находящихся в полной продолжительной ремиссии (ППР), а также по кривым бессобытийной (БСВ) и общей (ОВ) выживаемости, построенным по методу Каплана — Майера. Сравнительный анализ кривых выживаемости проводили с использованием непараметрического Log-rank-критерия. При сравнении групп пациентов по категориальным признакам применяли критерии Фишера или χ^2 . Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью программ Microsoft Access, Paradox, GraphPad Prism 3.0, STATISTICA 6.0. Оценивали уровень достоверности p , различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты

Характеристика пациентов. Сравнительный анализ инициальных клиничко-лабораторных характеристик больных в зависимости от полученной ими программы ХТ представлен в табл. 5. Не обнаружено достоверных различий между пациентами, получавшими программы ALL-BFM-90m, ALL-MB-91 и РЕСО-92, по возрасту, инициальному лейкоцитозу и поражению ЦНС. Однако в группе больных из Санкт-Петербурга, получавших терапию по программе РЕСО-92, достоверно чаще встречались Т-клеточные формы ОЛЛ и спленомегалия > 4 см от края реберной дуги (при инициальном пальпаторном исследовании селезенки). Фактически, если Т-ОЛЛ у больных, лечившихся в московских клиниках, наблюдался примерно в 13%

Таблица 4. Профилактика нейрорлейкемии в зависимости от протокола

Этап лечения	ALL-BFM-90m		ALL-MB-91		РЕСО-92	
	n	Режим введения	n	Режим введения	n	Режим введения
Индукция	2	В 1-й и 13-й дни, mtx i.th.	6	Еженедельно, trip. i.th.	1	В 1-й день предварительной фазы, mtx i.th.
Интенсивная фаза	8	1 раз в 2 нед, mtx i.th.	3	1 раз в 6 нед, trip. i.th.	9	1 раз в 2 нед, mtx i.th.
Поддерживающая терапия	0		4	1 раз в 6 нед, trip. i.th.	0	
Всего ...	10		13		10	
Профилактическое краниальное облучение						
	12 Гр (60)*		18 Гр (25)		18 Гр (40)	

* В скобках представлен процент больных.

случаев от общего числа пациентов, которым было проведено иммунофенотипирование (18 из 133 больных, получавших ALL-BFM-90, и 15 из 118 получавших ALL-MB-91), то у больных из Санкт-Петербурга Т-ОЛЛ был зарегистрирован в 23% всех случаев с известным иммунофенотипом (43 из 144 пациентов), что практически соответствует частоте встречаемости этой формы лейкемии во взрослой популяции. Кроме того, в группе пациентов из Санкт-Петербурга зарегистрировано достоверное и резкое преобладание мальчиков по сравнению с группой больных, лечившихся в Москве.

В связи с различиями в стратификации распределение пациентов на группы риска в разных протоколах оказалось неодинаковым. Так, если стандартная группа риска среди больных, получавших лечение по протоколу ALL-BFM-90, составила всего 30%, то среди пациентов протокола ALL-MB-91 она составляла 70%, а доля больных стандартного риска, получавших терапию по программе РЕСО-92 в Санкт-Петербурге, составила 58%.

Результаты лечения. В табл. 6 представлены результаты лечения всех больных в зависимости от

режима ХТ. При минимальном сроке наблюдения > 10 лет в ППР находятся 107 (71,8%) пациентов, получивших протокол ALL-BFM-90m, 94 (72,3%) — лечившихся по программе ALL-MB-91 и лишь 121 больной (56,5%, $p=0,004$) из тех, кто получил протокол РЕСО-92. БСВ оказалась для больных из Санкт-Петербурга, лечившихся по протоколу РЕСО-92, достоверно хуже, чем для пациентов, получавших протоколы ALL-BFM-90m ($p=0,0056$), ALL-MB-91 ($p=0,0239$), и составила 60 ± 3 , 74 ± 4 и $73\pm4\%$ соответственно (см. рисунок). При этом никаких различий по БСВ между режимами ХТ ALL-BFM-90m и ALL-MB-91 не обнаружено.

Детальный анализ событий, случившихся с больными в зависимости от проведенной им программы ХТ, который представлен в табл. 6, показывает, что основной причиной получения худших результатов лечения по протоколу РЕСО-92 является значительно большее число рецидивов. Так, рецидивы были зарегистрированы лишь у 17—18% пациентов, лечившихся по протоколам ALL-MB-91 и ALL-BFM-90, но практически у 32% больных, получавших протокол РЕСО-92. При этом различий летальности

Таблица 5. Инициальные характеристики пациентов и исходы терапии

Показатель	Число больных			Р _{Фиттер}	БСВ, %			P _{Log-rank}
	BFM-90m	MB-91	РЕСО		BFM-90m	MB-91	РЕСО	
Всего...	149	130	214	—	0,74±0,04	0,73±0,04	0,60±0,03	0,0056 _{BFM—PECO} 0,0239 _{MB—PECO}
Группа риска:								
низкий	44	100	125	—	0,86±0,05	0,73±0,04	0,68±0,04	—
средний	91	—	—	—	0,76±0,05	—	—	—
высокий	14	30	89	—	0,29±0,12	0,73±0,08	0,49±0,05	—
Пол:								
мальчики	76	64	141	0,0048 _{BFM—PECO}	0,70±0,05	0,70±0,06	0,56±0,04	0,0674 _{MB—PECO} 0,0675 _{BFM—PECO}
девочки	73	66	73	0,0031 _{MB—PECO}	0,79±0,05	0,76±0,05	0,68±0,05	N.S.
Возраст, годы:								
< 1	2	—	2	N.S.	—	—	—	—
≥ 1 и < 10	117	102	167	N.S.	0,75±0,04	0,76±0,04	0,62±0,04	0,030 _{BFM—PECO} 0,020 _{MB—PECO}
≥ 10	30	28	45	N.S.	0,70±0,08	0,61±0,09	0,52±0,08	N.S.
Инициальный лейкоцитоз, тыс./мкл:								
< 10	80	65	116	N.S.	0,84±0,04	0,72±0,06	0,70±0,04	0,09 _{BFM—MB} 0,027 _{BFM—PECO}
≥ 10 и < 50	44	44	58	N.S.	0,72±0,07	0,75±0,07	0,60±0,06	N.S.
≥ 50 и < 100	8	9	19	N.S.	0,63±0,17	0,67±0,16	0,47±0,11	N.S.
≥ 100	17	12	21	N.S.	0,41±0,12	0,75±0,13	0,15±0,08	0,079 _{BFM—PECO} 0,003 _{MB—PECO}
Поражение ЦНС:								
нет	136	120	208	N.S.	0,74±0,04	0,72±0,04	0,60±0,03	0,012 _{BFM—PECO} 0,044 _{MB—PECO}
есть	10	10	6	N.S.	0,70±0,14	0,80±0,13	0,50±0,20	N.S.
Иммунофенотип:								
не-Т-клеточный ОЛЛ	115	103	144	0,043 _{BFM—PECO}	0,76±0,04	0,72±0,04	0,64±0,04	0,034 _{BFM—PECO}
Т-клеточный ОЛЛ	18	15	43	0,035 _{MB—PECO}	0,61±0,11	0,67±0,12	0,47±0,08	N.S.
Размер селезенки, см								
< 4	95	93	129	0,037 _{MB—PECO}	0,78±0,04	0,75±0,05	0,66±0,04	0,078 _{BFM—PECO}
≥ 4	54	37	85		0,69±0,06	0,67±0,08	0,51±0,06	0,038 _{BFM—PECO}

Примечание. Здесь и далее N.S. — незначимо.

в индукции и в ремиссии между тремя режимами химиотерапии ОЛЛ у детей не зафиксировано. Уровень летальности в индукции оказался практически одинаковым и составил для «ALL-BFM-90», «ALL-MB-91» и «РЕСО-92» 2,7, 3,1 и 3,3% пациентов соответственно. Летальность в ремиссии также достоверно не различалась: для больных, лечившихся по протоколу ALL-BFM-90m, — 3,6%; для пациентов, получавших программу ALL-MB-91, — 1,5%; для больных, пролеченных по протоколу РЕСО-92, — 4,2% (см. табл. 6).

Анализ структуры рецидивов в зависимости от их локализации и времени возникновения, представленный в табл. 6 и 7, продемонстрировал, что в группе больных, лечившихся по протоколу РЕСО-92, оказалось значительно больше изолированных костномозговых рецидивов (19,2% против 13,4% по протоколу ALL-BFM-90m и 9,2% — по протоколу ALL-MB-91, $p=0,014$) и, что явилось неожиданностью для нас, достоверно выше было суммарное число изолированных и комбинированных тестикулярных рецидивов, чем таковое по протоколам ALL-BFM-90m и ALL-MB-91 (6,5% по протоколу РЕСО-92 против 1,3% — по протоколу ALL-BFM-90m, $p=0,0186$ и 1,5% Р по протоколу ALL-MB-91, $p=0,0353$). Несмотря на то, что достоверных различий при анализе структуры рецидивов в зависимости от времени их возникновения обнаружено не было (см. табл. 7), обращает на себя внимание существенно большая доля ранних рецидивов на протоколе РЕСО-92, чем таковая у больных, получивших программы ALL-BFM-90m и ALL-MB-91.

В табл. 5 представлены также показатели БСВ в зависимости от различных факторов риска, одинаково определенных для 3 различных режимов ХТ. Видно, что при анализе практически всех показателей БСВ различных подгрупп пациентов по протоколу РЕСО-92 оказалась хуже, чем таковая по протоколам ALL-BFM-90m и ALL-MB-91. При этом достоверные и наиболее резкие различия в отношении БСВ между протоколом РЕСО-92 и программами ALL-BFM-90m и ALL-MB-91 получены в подгруппах мальчиков, среди больных в возрастной группе от 1 года до 10 лет, с инициальным лейкоцитозом $> 100\ 000/\text{мм}^3$, у пациентов с не-Т-клеточным фенотипом и с увеличением размера селезенки > 4 см.

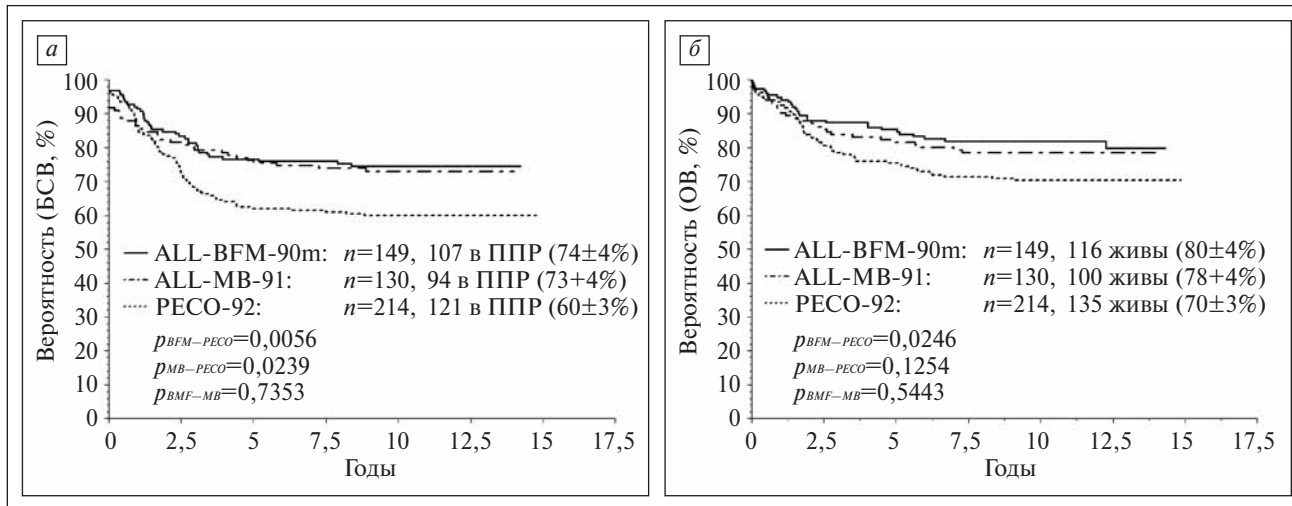
Заключение

Основной целью данного исследования было выяснение вопроса об оптимальной стратегии проведения ХТ ОЛЛ у детей в России. Для этого были проанализированы результаты лечения по 3 различным режимам ХТ: ALL-BFM-90m, ALL-MB-91 и РЕСО-92. Анализ показал, что если между протоколами ALL-BFM-90m и ALL-MB-91 никаких различий в результатах лечения ОЛЛ у детей обнаружено не было, то результаты лечения на протоколе РЕСО-92 оказались значительно хуже. Основной причиной ухудшения результатов лечения больных ОЛЛ по данному протоколу стало большее число рецидивов.

Следует отметить, что данное исследование с самого начала имело ограничения, которые необходимо принимать во внимание при анализе ре-

Таблица 6. Результаты лечения пациентов на разных протоколах

Показатель	BFM-90		MB-91		РЕСО-92		P
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Всего пациентов ...	149	100	130	100	214	100	
Смерть в индукции	4	2,7	4	3,1	7	3,3	N.S.
Non-responders	1	0,7	7	5,4	0	0	0,027 _{BFM-MB} 0,001 _{РЕСО-MB}
ПР	144	96,6	119	91,5	207	96,7	0,076 _{BFM-MB} 0,046 _{РЕСО-MB}
Смерть в ремиссии	5	3,6	2	1,5	9	4,2	N.S.
Рецидив: всего	27	18,1	22	16,9	68	31,8	0,004 _{BFM-РЕСО} 0,002 _{MB-РЕСО}
костный мозг	20	13,4	12	9,2	41	19,2	0,014 _{MB-РЕСО}
ЦНС	1	0,7	5	3,8	6	2,8	N.S.
яички	0	0	0	0	4	1,9	N.S.
другие	0	0	1	0,8	2	0,9	N.S.
костный мозг и ЦНС	3	2,0	2	1,5	2	0,9	N.S.
костный мозг и яички	2	1,3	2	1,5	10	4,7	N.S.
костный мозг и др.	1	0,7	0	0	1	0,5	N.S.
Вторичная опухоль	1	0,7	0	0	0	0	N.S.
Lost-to-follow up	4	2,7	1	0,8	9	4,2	N.S.
ППР	107	71,8	94	72,3	121	56,5	0,004 _{BFM-РЕСО} 0,004 _{MB-РЕСО}



Выживаемость больных в зависимости от протокола: а — БСВ; б — ОВ

зультатов. Это исследование не является ни мультицентровым, ни рандомизированным и ретроспективным. Поэтому для максимально корректного сравнения групп больных нами были жестко ограничены временные рамки анализа предполагались одинаковые условия для проведения протоколов и одинаковые стандарты сопроводительной терапии, существовавшие в то время. Тем не менее выявлены существенные различия в структуре подгрупп между пациентами из Москвы и Санкт-Петербурга. Однако эти различия, а именно: значительное преобладание мальчиков, возможно, связанное с этим увеличение доли Т-клеточных форм и значительное число больных с большой селезенкой в группе из Санкт-Петербурга — лишь отчасти объясняют более низкий уровень выживаемости по протоколу PECO-92, так как в целом более низкие показатели выживаемости у больных, получавших терапию по протоколу PECO-92, были зарегистрированы и в подгруппах, определяемых другими факторами риска, различий по которым между пациентами, лечившимися в Москве и Санкт-Петербурге, не зафиксировано. Также следует отметить, что описанные выше различия отличают группу пациентов из Санкт-Петербурга не только от московских больных, но и вообще от «стандартного» соотношения различных клинических признаков, дав-

но описанного для детей с ОЛЛ в мировой литературе. Является ли этот эффект случайным или отличительным признаком популяции больных ОЛЛ в Санкт-Петербургском регионе, покажет дальнейшее наблюдение.

Несмотря на все ограничения данного анализа, уже сейчас можно сделать некоторые предположения по поводу недостаточно хороших результатов лечения ОЛЛ у детей по протоколу PECO-92 в Ленинградском регионе. При этом мы исходим из того, что никаких различий в стандартах сопроводительной терапии между клиниками не существовало. Об этом, в частности, свидетельствует абсолютно одинаковый уровень индукционной летальности на всех 3 режимах ХТ.

Мы предполагаем следующее:

— значительно большая частота развития именно ранних рецидивов, а также более низкие результаты у мальчиков свидетельствует о возможных «пробелах» в постиндукционной терапии протокола PECO-92. В частности, речь идет о так называемых прерывистых курсах повышенных доз 6-меркаптопурина в рамках консолидации и длительных паузах между введениями пусть и больших доз *E. coli*-аспарагиназы в периоде консолидации;

— увеличение числа рецидивов за счет изолированных костномозговых и тестикулярных связа-

но с недостаточной эффективностью системной ХТ в интенсивной или консолидирующей фазе лечения. Так, применение высоких доз цитарабина, циклофосфана, вепезида не является методом выбора или достаточно эффективным, по крайней мере, для лечения не-Т-клеточных вариантов ОЛЛ, но в то же время достаточно токсично и может приводить к дополнительным перерывам в терапии;

Таблица 7. Структура рецидивов по времени возникновения в зависимости от протокола

Рецидив	Программа			p_{Fisher}
	BFM-90	MB-91	PECO	
Всего...	27	22	68	—
Очень ранний	10 (37)	7 (31,8)	21 (30,9)	Нет данных
Ранний	5 (18,5)	4 (18,2)	21 (30,9)	Нет данных
Поздний	12 (44,5)	11 (50)	26 (38,2)	Нет данных

Примечание. Представлено число рецидивов (в скобках — процент).

— дополнительное негативное воздействие показало недостаточность интратекальной терапии в группе низкого риска на этапе поддерживающего лечения.

Для подтверждения или опровержения этих гипотез необходимо проведение дальнейшего анализа результатов лечения, в частности по протоколам ALL-MB-2002 и Peterburg-COALL.

Л и т е р а т у р а

1. Алексеев Н.А., Воронцов И.М. Лейкозы у детей. Л.: Медицина, 1988.
2. Riehm H., Gadner H., Henze G. et al. Results and significance of six randomized trials in four consecutive ALL-BFM studies. *Hematol Blood Transfus* 1990;33:439—50.
3. Janka-Schaub G.E., Winkler K., Gobel U. et al. Rapidly rotating combination chemotherapy in childhood acute lymphoblastic leukemia: preliminary results of a randomized comparison with conventional treatment. *Leukemia* 1988;2:73—8.
4. Schrappe M., Reiter A., Zimmermann M. et al. Long-term results of four consecutive trials in childhood ALL performed by the ALL-BFM study group from 1981 to 1995. *Leukemia* 2000;14:2205—22.
5. Harms D.O., Janka-Schaub G.E. Co-operative study group for childhood acute lymphoblastic leukemia (COALL): long-term follow-up of trials 82, 85, 89 and 92. *Leukemia* 2000;14(12):2234—9.
6. Rivera G., Raimondi S., Hancock M. et al. Improved outcome in childhood acute lymphoblastic leukaemia with reinforced early treatment and rotational combination chemotherapy. *Lancet* 1991;337(8733):61—6.
7. Tubergen D.G., Gilchrist G.S., O'Brien R.T. et al. Improved outcome with delayed intensification in children with acute lymphoblastic leukemia and intermediate presenting features: a Children's Cancer Group phase III trial. *J Clin Oncol* 1993;11:527.
8. Neglia J.P., Meadows A.T., Robinson L.L. et al. Second neoplasms after acute lymphoblastic leukemia in childhood. *N Engl J Med* 1991;325:1330—6.
9. Meadows A.T., Baum E., Fossati-Bellani F. et al. Second malignant neoplasms in children: an update from the Late Effects Study Group. *J Clin Oncol* 1985;3:532—8.
10. Walter A.W., Hancock M.L., Pui C.-H. et al. Secondary brain tumors in children treated for acute lymphoblastic leukemia at St. Jude Children's Research Hospital. *J Clin Oncol* 1998;16:3761—7.
11. Pui C.-H., Ribeiro R.C., Hancock M.L. et al. Acute myeloid leukemia in children treated with epipodophyllotoxins for acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 1991;325:1682—7.
12. Kreissman S.G., Gelber R.D., Cohen H.J. et al. Incidence of secondary acute myelogenous leukemia after treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 1992;70:2208—13.
13. Pui C.-H., Relling M.V., Rivera G.K. et al. Epipodophyllotoxin-related acute myeloid leukemia: a study of 35 cases. *Leukemia* 1995;9:1990—6.
14. Карачунский А.И., Штакельберг А., Мякова Н.В. и др. Сравнение протоколов ОЛЛ-БФМ-90М и ALL-MB-91 для лечения острого лимфобластного лейкоза у детей (предварительные результаты). *Педиатрия* 1995;(2):10—6.
15. Janka-Schaub G.E., Stuhk H., Kortum B.U., Winkler K. Initial response to therapy as an important prognostic factor in acute lymphoblastic leukaemia in childhood COALL Study Group. *Klin Padiatr* 1991;203(4):231—5.
16. Eckhof-Donovan S., Schwaborn D., Korholz D. et al. Thrombosis in children with acute lymphoblastic leukaemia treated with the COALL-protocol. *Klin Padiatr* 1994;206(4):327—30.
17. Jurgens H., Janka-Schaub G., Ibrahim M. et al. Prognostic significance of exposure to intermediate-dose methotrexate in children with standard risk ALL: The COALL 82/85 Experience. *Haematol Blood Transfus* 1992;34:338—42.
18. Gobrecht O., Gobel U., Graubner U. et al. Effect of dose intensity and therapy-included leukocytopenia in childhood. Results in 213 patients of the COALL-85 study. *Klin Padiatr* 1992;204(4):230—5.
19. Janka-Schaub G., Harms D., Goebel U. et al. for the Coall Study Group. Randomized comparison of rational chemotherapy in high-risk acute lymphoblastic leukaemia of childhood — follow up after 9 years. *Eur J Pediatr* 1996;155:640—8.
20. Janka G., Harms D., Escherich G. et al. Thioguanine offers no advantage over mercaptopurine in maintenance therapy of childhood ALL. *Med Pediatr Oncol* 1999;33:217.
21. Harms D., Schwaborn D., Winkler K. et al. Daunorubicin-induced cell kill in 1-hour vs. 24-hour infusions: randomized comparison in newly diagnosed children with acute lymphoblastic leukemia. *Med Pediatr Oncol* 1994;23:197.
22. Ritter J., Creutzig V., Reiter A. et al. Childhood leukemia: Cooperative Berlin—Frankfurt—Munster trials in the Federal Republic of Germany. *J Cancer Res Clin Oncol* 1990;116:100.
23. Карачунский А.И., Штакельберг А., Мякова Н.В. и др. Лечение острого лимфобластного лейкоза у детей: 6-летние результаты нерандомизированного моноцентрового исследования с минимальным сроком наблюдения 2 года. *Гематол трансфузиол* 1997;(5):14—8.
24. Мякова Н.В., Карачунский А.И., Штакельберг А. и др. Сравнительный анализ токсичности полихимиотерапии острого лимфобластного лейкоза у детей по протоколам ALL-BFM-90m и ALL-MB-91. *Педиатрия* 1997;(4):29—33.
25. Von Stackelberg A., Karachunsky A., Miakova N. et al. Toxicity, supportive care and costs of two chemotherapy protocols for treatment of childhood ALL in Russia: BFM-90m and MB-91. *Eur J Cancer* 1999;35:1349—55.
26. Карачунский А.И. Стратегия терапии острого лимфобластного лейкоза у детей. Автореф. докт. ... мед. наук. М., 1999.
27. Bleyer W.A. Biology and pathogenesis of CNS leukemia. *Am J Pediatr Hem Oncol* 1989;11(1):57—63.
28. Henze G., Langermann H.-J., Braemswig J. et al. Ergebnisse der Studie BFM 76/79 zur Behandlung der akuten lymphoblastischen Leukämie bei Kindern und Jugendlichen. *Klin Pädiatrie* 1981;193:145—54.
29. Reiter A., Schrappe M., Ludwig W. et al. Chemotherapy in 998 unselected childhood acute lymphoblastic leukemia patients. Results and conclusions of the multicenter trial ALL-BFM 86. *Blood* 1994;84:3122—33.
30. Veerman A.J.P., Hahlen K., Kamps W.A. et al. Dutch Childhood Leukemia Study Group: Early results of study ALL VI (1984—1988). *Haematol Blood Transfus* 1990;33:473—7.
31. Veerman A.J.P., Hahlen K., Kamps W.A. et al. High cure rate with a moderately intensive treatment regimen in non-high-risk childhood acute lymphoblastic leukemia: Results of protocol ALL-VI from the Dutch Leukemia Study Group. *J Clin Oncol* 1996;14:911—8.
32. Clavell L.A., Gelber R.D., Cohen H.J. et al. Four-agent induction and intensive asparaginase therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 1986;315:657—63.
33. Barr R.D., DeVéber L.L., Pai K.M. et al. Management of children with acute lymphoblastic leukemia by the Dana-Farber Cancer Institute Protocols. *Am J Pediatr Hem Oncol* 1992;14:136—9.
34. Schorin M.A., Blattner S., Gelber R. et al. Treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia: Results of Dana-Farber Institute/Children's Hospital Acute Lymphoblastic Leukemia Consortium Protocol 85-01. *J Clin Oncol* 1994;12:740—7.
35. Карачунский А.И., Мякова Н.В., Тимаков А.М. и др. Результаты мультицентрового исследования лечения острого лимфобластного лейкоза у детей — ALL-MB-91/ALL-BFM-90m: анализ эффективности и токсичности. *Тер арх* 2007;79(7):19—26.