

Эволюция лечения острого лимфобластного лейкоза у детей: эмпирические, биологические и организационные аспекты

А.Г.Румянцев

Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России, Москва, Российская Федерация

«Ну, не верь, но хоть помысли»
Ф.М.Достоевский

В статье изложены основные этапы эволюции лечения острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) у детей и подростков как в мире, так и в России, описана история создания BFM-ориентированных протоколов. В историческом аспекте описано формирование национальной кооперированной группы по лечению ОЛЛ в России и создание протоколов серии «Москва–Берлин», а также указаны дальнейшие пути оптимизации лечения ОЛЛ у детей и подростков в России.
Ключевые слова: дети, острый лимфобластный лейкоз, BFM-ориентированные протоколы, национальная кооперированная группа, протоколы серии «Москва–Берлин»

Evolution of therapy for acute lymphoblastic leukemia in children: Empirical, biological, and organizational aspects

A.G.Rumyantsev

Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, and Immunology named after Dmitry Rogachev, Moscow, Russian Federation

“Well – don’t believe, but just think”
F.M.Dostoevsky

The paper presents the main stages in the evolution of therapy for acute lymphoblastic leukemia (ALL) in children and adolescents all over the world and in Russia and outlines the history of BFM-oriented protocols. The formation of the national cooperative group for ALL treatment in Russia and the creation of Moscow–Berlin protocols are described and approaches to optimization of ALL therapy in children and adolescents in Russia are presented.
Key words: children, acute lymphoblastic leukemia, BFM-oriented protocols, national cooperative group, Moscow–Berlin protocols

Лечение острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) у детей является одной из самых драматических и в то же время восторженно-оптимистичных страниц гематологии, онкологии, иммунологии и медицины в целом. Являясь опухолью иммунной системы, ОЛЛ стал уникальной моделью клональной генерализованной опухоли, клетки которой циркулируют в крови, мигрируют во все ткани, имитируя выполнение отведенной этим клеткам роли в защите хозяина и приводя его к летальному исходу вследствие угнетения кроветворения, иммунитета и развития фатальных инфекций, вызванных собственной микробиотой.

Гений Сиднея Фарбера (S.Farber) 67 лет назад привел его к экспериментальной терапии детей с ОЛЛ аметоптерин (метотрексатом – МТХ), так как хирургический нож и облучение для этих больных были бессмысленными опциями¹.

Первое в СССР отделение гематологии, где концентрировались больные ОЛЛ дети и было положено начало лекарственному лечению этого заболевания, организовали в Москве 50 лет назад. На его базе в 1991 г., основываясь на мировом опыте, группой российских врачей и ученых была сформирована мультицентровая кооперированная группа по оптимизации лечения ОЛЛ, итогом работы которой стало

¹ Сидней Фарбер, 3-й из 14 детей еврейского эмигранта из Польши, входившей в состав Российской империи, родился через 1 год после смерти Рудольфа Вирхова (R.Virchow), описавшего лейкоз (leukos) в 1874 г. В 1920 г. он стал первым официальным патологом Бостонской детской больницы, США. Непреодолимое желание лечить больных раком привело его к уникальному эксперименту – введению 27 декабря 1947 г. антифолатов 2-летнему ребенку с ОЛЛ Роберту Сандлеру, у которого благодаря лекарству была достигнута краткосрочная ремиссия.

Для корреспонденции:

Румянцев Александр Григорьевич, академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, директор Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России

Адрес: 117997, ГСП-7, Москва, улица Саморы Машела, 1

Телефон: (495) 937-5024

E-mail: Alexander.Rumyantsev@fccho-moscow.ru

Статья поступила 16.02.2015 г., принята к печати 20.03.2015 г.

выздоровление 85% больных детей. Достижения в лечении ОЛЛ в полной мере продемонстрировали возможности современной высокодозной полихимиотерапии (ПХТ) и сопроводительного лечения, а также значение организации многоцентровых рандомизированных исследований, исключающих селекцию пациентов и медицинского персонала для доказательства эффективности программного лечения, получения объективных статистических данных и максимально быстрого внедрения оптимизированных протоколов лечения в практику здравоохранения.

Настоящая статья – дань уважения отечественным педиатрам-идеалистам, первопроходцам в области лечения ОЛЛ, и персонально – ныне здравствующим и радующим нас заслуженному врачу РФ, проф. Л.А.Махоновой – организатору и первой заведующей отделением гематологии Морозовской детской больницы Москвы, чье 88-летие мы отметили 1 апреля 2015 г., и лауреату премии им. Фрица Ламперта проф. А.И.Карачунскому – директору Института онкологии, радиологии и ядерной медицины Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии (ФНКЦ ДГОИ) им. Дмитрия Рогачева Минздрава России, организатору и бессменному лидеру отечественной многоцентровой кооперированной группы «Москва–Берлин» по оптимизации лечения ОЛЛ у детей, чье 55-летие мы отметили 12 февраля 2015 г.

Этапы эмпирического развития лекарственного лечения ОЛЛ у детей

Исследования возможностей химиотерапии (ХТ) в лечении злокачественных новообразований начались в середине 40-х годов XX века, главным образом, в США. История развития лекарственной терапии рака ни на миг не прекращающейся в течение 70 лет борьбы за первенство с хирургами и лучевыми терапевтами подробно изложена в удивительной книге С.Мукерджи «Царь всех болезней. Биография рака» [1]. ОЛЛ – первое генерализованное опухолевое заболевание, образно названное директором онкологического института в Париже Жоржем Матэ «пятой стадией рака», при котором был получен ответ на ХТ. Однако несмотря на активный поиск новых противоопухолевых препаратов и исследование наиболее эффективных их комбинаций, до 60-х годов XX века ОЛЛ считался смертельным заболеванием, и большинство детей с этим заболеванием умирали в течение первых двух месяцев с момента постановки диагноза, а первые химиопрепараты использовались в основном в качестве паллиативной терапии [2].

Среди сообществ врачей и исследователей, принимавших участие в кооперированном исследовании по эмпирическому подбору лекарственных средств при ОЛЛ, была группа под руководством D.Pinkel в госпитале Святого Иуды в Мемфисе (St. Jude Children's Research Hospital, США). Начиная с 1962 г. D.Pinkel и сотрудники провели ряд клинических исследований, в ходе которых впервые были предложены фундаментальные принципы терапии ОЛЛ, получившие название «тотальной терапии лейкоза», целью которой были полная эрадикация лейкоемического клона и «необратимое» излечение этого заболевания [3]. Эта группа доказала уникальность комбинации глюкокортикостероидов, в частности, преднизолона (Pred) с одним из алкалоидов бар-

винка розового – винкристином (Vcr), использование которой позволяло получить ремиссию у 90% пациентов с ОЛЛ. Другим ключевым компонентом в лечении ОЛЛ явилась поддерживающая терапия (ПТ), представляющая собой длительное, в течение 5 лет, применение таких препаратов, как 6-меркаптопурин (6-МР) и МТХ. Применение ПТ позволило увеличить безрецидивную выживаемость (relapse-free survival – RFS) большинства больных до 3–5 лет. Третьим заключительным компонентом «тотальной терапии лейкоза» стало специальное лечение, направленное на предотвращение поражения центральной нервной системы (ЦНС), которое включало краниальное облучение и эндолюмбальное введение химиопрепаратов, что позволило получать длительные ремиссии, соответствующие полному выздоровлению [4, 5].

В это время в Москве в 1962 г. в Морозовской детской больнице было открыто первое в стране онкологическое детское отделение. Его организовали детские хирурги Л.А.Дурнов, А.Ф.Бухны и В.И.Лебедев, анестезиолог А.И.Салтанов и педиатр Л.А.Махонова, которая по существу стала первым в стране детским гематологом-онкологом. Именно Л.А.Махонова обобщила первые результаты лечения ОЛЛ и показала, что лекарственное лечение заболевания позволяет получить ремиссию длительностью до 3 лет [6]. Л.А.Махонова в 1964 г. возглавила первое в стране отделение гематологии, в котором стали концентрироваться дети с опухолями кроветворной и иммунной системы. Научными и практическими наставниками Л.А.Махоновой были выдающиеся гематологи страны – терапевт И.А.Кассирский и педиатр Н.С.Кисляк. Именно с этого времени берет свое начало российская школа педиатров-гематологов/онкологов, чьи работы [7–9], по существу, подтверждали эффективность тотальной эрадикационной терапии детского лейкоза.

Лечение нейролейкемии стало главным событием конца 60-х годов XX века. За счет использования ПХТ удавалось достичь ремиссии у 80% больных, однако затем более чем у 50% пациентов развивались рецидивы с поражением ЦНС, хотя инициально опухолевые клетки в ликворе обнаруживались менее чем в 5% случаев [10–12]. Это наблюдение положило начало развитию представлений об оккультной (скрытой) нейролейкемии, т.е. об изначальном существовании клинически скрытого поражения мозговых оболочек у всех пациентов с ОЛЛ. Не подвергаясь воздействию применяемой в то время ХТ, опухолевые клетки в ЦНС становились источником не только нейрорецидивов, но и последующих костномозговых рецидивов [13, 14]. Только после внедрения профилактического лечения для всех больных, направленного на предотвращение поражения ЦНС, 50% детей с ОЛЛ стали выздоравливать, а частота нейрорецидивов снизилась до 5% [15, 16]. К началу 70-х годов XX века уже ни у кого не вызывало сомнений, что такая терапия, направленная на профилактику поражения ЦНС, в комбинации с интенсивной ХТ в индукции и длительным использованием низкодозной ХТ в качестве ПТ, позволяет сохранить длительную (в течение 5 лет и более) ремиссию у 50% больных [17–19].

В 1979 г. D.Pinkel, R.Aur и G.Simone были удостоены национальной премии США за лечение ОЛЛ, а их доклад «Острый лимфобластный лейкоз у детей как модель лече-

ния рака» на презентации по поводу вручения им национальной премии стал декларацией успеха лекарственной терапии рака. Интерес представляет тот факт, что в том же 1979 г. Н.С.Кисляк за успехи в лечении ОЛЛ была удостоена чести произнести актовую речь перед академической общественностью СССР, и ее доклад «Гемобластозы у детей» стал путеводной звездой в развитии клинической онкологии в нашей стране.

Принципы так называемой эрадикационной терапии ОЛЛ не претерпели изменения до сих пор и включают индукцию ремиссии Vcr и Pred, эндолюмбальное введение MTX и краниальное облучение с целью профилактики нейролейкемии, применение 6-MP и MTX в качестве ПТ в ремиссии. На основании этих принципов был создан ряд протоколов лечения больных ОЛЛ с четко определенными дозами и комбинациями химиопрепаратов, вводимых в жестко установленные сроки, что явилось основанием для организации кооперированных групп в США (Dana-Farber Cancer Institute ALL Consortium – DFCI, Pediatric Oncology Group – POG, Children's Cancer Group – CCG), Германии (Berlin–Frankfurt–Münster Study Group – BFM, Cooperative study group for childhood acute lymphoblastic leukaemia – COALL), Франции (French Acute Lymphoblastic Leukemia Group – FRALLE), Дании, Италии и других странах Европы. К концу 70-х годов XX века стало ясно, что с помощью такой терапии действительно можно вылечить около 50% детей.

Биологические аспекты эволюции лечения ОЛЛ у детей

Дальнейший прогресс в лечении ОЛЛ был связан с определением биологической гетерогенности ОЛЛ, выделением иммуноцитологических вариантов заболевания [20] и внедрением международной цитологической классификации (FAB-классификации), что позволило дифференцировать терапию FAB-вариантов и В- и Т-линейных ОЛЛ [21, 22] и определить ближайший и отдаленный прогноз заболевания. Следующий этап развития терапии ОЛЛ был определен культуральными, генетическими и молекулярными исследованиями лейкоэмических клеток. В частности, были выявлены 5 хромосомных aberrаций при ОЛЛ – t(9;22), t(4;11), t(8;14), t(12;21) и t(1;19) – и просчитаны результаты терапии для каждого из цитогенетических вариантов ОЛЛ с целью разработки новых показаний для различных терапевтических опций [23]. Дальнейший ход событий показал, что дифференциация лечебных опций при ОЛЛ в конечном итоге была сведена к разработке двух линий терапии – для В- и Т-линейных ОЛЛ.

Следующий принципиальный шаг, направленный на улучшение результатов лечения ОЛЛ у детей, был сделан руководителем отделения детской гематологии Свободного университета Западного Берлина Н. Riehm, который после научно-клинической подготовки в США и детального анализа мирового опыта лечения ОЛЛ пришел к заключению о том, что ОЛЛ представляет собой не только костномозговой, но и «периферический» патологический прогресс. Из этого следовало два вывода: патогенез ОЛЛ и лимфобластных неходжкинских лимфом (НХЛ) идентичен, их нужно лечить одинаково, и мониторинг опухоли, помимо гематологического (костный мозг и периферическая кровь) контроля, должен

включать органный контроль опухоли. Интенсивная программа лечения ОЛЛ/НХЛ с целью максимального уничтожения опухолевых клеток должна быть усилена и включать 8 химиопрепаратов, каждый из которых имеет свою точку приложения, однако для ее проведения необходимо разработать методы сопроводительной терапии и принципиально по-новому организовать работу в лечебном учреждении [24]. В результате Н. Riehm создал так называемый «Берлинский протокол», главным отличием которого была сверхинтенсивная индукция ремиссии, включавшая большинство известных в то время противолейкемических препаратов [25]. ПТ состояла из ежедневного приема 6-MP и внутривенного введения MTX 1 раз в 2 нед, однако в протоколе были предусмотрены курсы реиндукции. Профилактика нейролейкемии осуществлялась 4 эндолюмбальными введениями MTX и краниальным облучением в дозе 18 Гр. 5-Летняя бессобытийная выживаемость (event-free survival – EFS) в результате использования вышеуказанного протокола составила $55 \pm 6\%$, что, безусловно, явилось достижением в лечении ОЛЛ у детей. Однако такой успех не коснулся лечения пациентов с инициальным количеством лейкоцитов более $100,0 \times 10^9/\text{л}$: EFS таких пациентов составляла менее 17%. В связи с этим возникла идея разделения пациентов на группы риска и применения разной тактики терапии: у пациентов с инициальным гиперлейкоцитозом немецкая кооперированная группа предложила использовать 2-й интенсивный протокол реиндукции, фактически повторяющий индукцию, за исключением того, что вместо даунорубина (DNR) использовали другой антрациклии – адриамицин, а вместо Pred – дексаметазон (Dexa).

Идея интенсификации индукции ремиссии, предложенная Н. Riehm и его коллегами, оказалась успешной, и излечение более 50% детей с ОЛЛ стало реальностью [15]. Также стало ясно, что достижение более высоких показателей выживаемости требует большей эскалации ХТ, сопряженной с высокой токсичностью и риском смерти. В связи с этим проведение интенсивной ХТ стало возможным только в отделениях с высококвалифицированным персоналом и хорошим техническим оснащением, что позволяло рано распознавать опасные для жизни осложнения терапии и принимать необходимые превентивные меры.

Организационные аспекты эволюции лечения ОЛЛ у детей

С учетом первых успехов пилотного протокола, предложенного Н. Riehm, с 1974 г. проведение данного протокола началось в клинике Мюнстера (проф. G. Schellong), а с 1975 г. – в клинике Франкфурта-на-Майне (проф. В. Kornhuber). Результаты, достигнутые в Берлине, были подтверждены в клиниках этих двух городов. Объединившись, клиники организовали кооперированную группу, получившую название BFM, а в качестве исследования был принят протокол ALL-BFM 76, основой которого стал пилотный протокол лечения, предложенный Н. Riehm в 1970 г. [15].

Основной идеей протокола ALL-BFM 76 являлась стратификация пациентов на группы риска. Следствием этого стала концепция риск-адаптированной терапии, согласно которой интенсивность терапии должна соответствовать группе риска, т.е. пациенты с прогностически благоприят-

ными инициальными характеристиками должны получать минимально токсичную терапию и не подвергаться риску развития тяжелых осложнений, в то время как пациенты с неблагоприятными формами заболевания должны получать высокоинтенсивную терапию, позволяющую увеличить их шанс на излечение. Для стратификации пациентов на группы риска был введен найденный эмпирическим путем прогностический индекс риска, учитывавший инициальное количество лейкоцитов в периферической крови, наличие инициального поражения ЦНС и средостения, положительную реакцию на кислую фосфатазу и Т-клеточный вариант ОЛЛ (Т-ОЛЛ), гранулярную PAS-реакцию, возраст младше 2 лет и старше 10 лет, наличие органомегалии [16]. Пациенты, у которых количество баллов составляло от 0 до 2, получали лечение по стандартной программе терапии, не отличавшейся от таковой в пилотном протоколе 1970 г., а пациентам с количеством баллов 3 и более дополнительно проводили интенсивный курс реиндукции – протокол II, разработанный еще в 1974 г. для улучшения прогноза пациентов с инициальным гиперлейкоцитозом. Введение протокола II значительно повысило выживаемость пациентов группы риска [26], поэтому в следующем протоколе ALL-BFM 79 такая реинтенсификация была введена и для пациентов группы низкого риска (протокол III) [27]. Протоколы ALL-BFM 76/79 стали первыми протоколами в мире, после внедрения которых был преодолен психологически важный показатель выживаемости – 70%. Именно это обстоятельство предопределило широчайшее распространение в мире протоколов группы BFM как «золотого стандарта» терапии ОЛЛ.

Следующей вехой в лечении ОЛЛ стала новая стратификация больных на группы риска в протоколах ALL-BFM 81/83. После анализа результатов предыдущих исследований и специальных вычислений была найдена формула расчета фактора риска с учетом массы опухоли, на основании которой пациентов делили на три группы риска, для каждой из которой была предусмотрена различная интенсивность терапии. В этом протоколе также впервые была предпринята попытка замены краниального облучения у пациентов группы стандартного риска (SRG) для снижения неблагоприятных ранних и отсроченных эффектов лучевой терапии без увеличения количества рецидивов с поражением ЦНС [28]. Одновременно был изменен расчет дозы вводимого эндолюмбально МТХ: препарат стали дозировать в зависимости от возраста ребенка, а не от площади поверхности тела. Изменения в дозировании интратекально вводимых препаратов были связаны с фармакокинетическими исследованиями, показавшими, что концентрация МТХ зависит от объема ликвора в ЦНС [29, 30], который увеличивается с возрастом ребенка гораздо быстрее, чем площадь поверхности тела и достигает объема взрослого уже к 3 годам. Таким образом, доза, рассчитанная в зависимости от площади поверхности тела, была недостаточной для создания терапевтической концентрации МТХ в ликворе у маленьких детей и слишком высокой у старших детей, что вызывало развитие токсических осложнений.

В следующей версии протокола – протокол ALL-BFM 90 – была продолжена наметившаяся тенденция дифференциации лечения в различных группах риска ОЛЛ с целью умень-

шения токсичности и неблагоприятных отдаленных эффектов терапии.

Подведение итогов работы по протоколам ALL-BFM 81/83 и обсуждение нового протокола ALL-BFM 90 совпали с перестройкой в России, в результате которой стало возможно тесное общение со специалистами Германии и США. К концу 80-х годов XX века стало ясно, что мы не успеваем за западными специалистами, работающими в рамках многоцентровых исследований и быстро изменяющимися стратегиями лечения больных на основе молекулярного контроля опухоли. Отсутствие в нашей стране организованной системы статистики злокачественных новообразований, позволяющей оценить результаты лечения, а также стандартизованных протоколов и кооперированных групп, не позволяло назвать точную выживаемость детей с ОЛЛ, однако по данным ведущих клиник СССР, 5-летняя общая выживаемость (overall survival – OS) не превышала 20%, а 10-летняя – 7%. В это же время пяти ведущим кооперированным группам (трем в США и двум в Европе), которые интенсифицировали терапию для больных ОЛЛ высокого риска за счет применения 8 химиопрепаратов в виде сменяющих друг друга комбинаций (ротации), высокодозных режимов ХТ [например, системного введения смертельной дозы МТХ (2–5 г/м²) с последующим использованием антидота – лейковорина – под контролем концентрации МТХ в биологических жидкостях и др.], специальной укладки больных при эндолюмбальном введении глюкокортикостероидов и двух химиопрепаратов и жестко регламентированного краниального облучения на лучевых ускорителях, к 1990 г. удалось преодолеть 70% порог 5-летней RFS.

Единственный путь, который мог бы изменить ситуацию в России, был связан с жестким внедрением международных протоколов лечения ОЛЛ, т.е. полным повторением отработанной и статистически подтвержденной технологии (материально-техническая база, лабораторно-диагностическое обеспечение, полное лекарственное обеспечение, междисциплинарное взаимодействие, организация отделений переливания крови, организация дневных стационаров, соблюдение принципов диспансерного наблюдения, реабилитации и адекватная статистика). Это единственное, и, как оказалось в дальнейшем, правильное решение было принято в 1989 г. на международном симпозиуме по детскому лейкозу в Веймаре (Германия), и уже в феврале 1990 г. по нашей просьбе 15 ведущих педиатров-гематологов/онкологов Австрии, Великобритании, Германии, Израиля, США и Франции ознакомили более 250 российских врачей с деталями протокольного ведения больных ОЛЛ. Школа была организована в Поленово Тульской области, и именно там было принято решение взять за основу для внедрения в России новый, только что принятый протокол кооперированной группы BFM – протокол ALL-BFM 90, любезно предоставленный нам австрийскими и немецкими коллегами. В течение последующих 5 лет была организована не имеющая аналогов подготовка национальных кадров (50 врачей и медицинских сестер в год) в клиниках Австрии и Германии, благотворительная поддержка лекарствами и расходными материалами, открытие 12 новых центров на базах многопрофильных детских больниц в Воронеже, Волгограде, Владивостоке, Екатеринбурге, Нижнем Новгороде,

Новосибирске, Новокузнецке, Омске, Перми, Ростове-на-Дону, Челябинске и Хабаровске за счет благотворительной организации КЕР-Германия. Я не могу не назвать имена наших коллег-профессоров – основателей группы BFM – Ганса Иорка Рима (H.Riehm), Бернхарда Корнхубера (B.Kornhuber) и Гюнтера Шеллонга (G.Schellong), а также профессоров Хельмута Гаднера (H.Gadner, Вена), Гюнтера Хенце (G.Henze, Берлин), Фрица Лямперта (F.Lampert, Эссен) и доктора Мартина Фридрихса (M.Friedrichs), внесших неоценимый профессиональный и гуманитарный вклад в святое дело лечения детей со смертельными заболеваниями в России.

В связи с отсутствием возможности мониторировать концентрацию MTX в России доза MTX 5 г/м² за 24 ч в оригинальном протоколе ALL-BFM 90 была заменена на дозу MTX 1 г/м² за 36 ч, такой модифицированный протокол получил название ALL-BFM 90m. И уже в 1992–1996 гг. при обобщении опыта внедрения протокола ALL-BFM 90m в лечении ОЛЛ у детей в России было показано, что результаты лечения по этому протоколу сопоставимы с данными западных клиник, использовавших оригинальный протокол ALL-BFM 90 [31–34]. Однако при выполнении интенсивной программы терапии, включавшей высокие дозы MTX (HD-MTX), циклофосфида (Cph) и антрациклинов, а также краниальное облучение для большинства детей, российские специалисты столкнулись с высокой токсичностью ХТ и связанными с ней тяжелыми нежелательными явлениями, требующими высококачественной и дорогостоящей сопроводительной терапии. Поэтому коллектив врачей и исследователей Института детской гематологии (ныне ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева Минздрава России) принял решение пойти по пути создания такой же эффективной, но менее агрессивной и дорогостоящей программы лечения ОЛЛ, и сравнить две программы по эффективности, токсичности и стоимости [35–37]. Основываясь на рандомизированных исследованиях DFCI (США) и ALLVI (Нидерланды) и опыте, накопленном группой BFM, группой врачей под руководством А.И.Карачунского был разработан первый в России протокол лечения, который был назван «Москва–Берлин 91» (ALL-MB 91). В отличие от ранее использовавшихся протоколов, которые создавались эмпирически на основе предшествующего клинического опыта, основной научной идеей новой программы лечения стало представление о ключевой роли оккультной (скрытой) нейрорлейкемии, которая, как мы считаем, имеется у каждого больного и играет основную роль в развитии рецидивов и, следовательно, неудач в лечении ОЛЛ у детей. В связи с этим Pred был заменен на Dеха как глюкокортикостероид, в наименьшей степени связывающийся с белками плазмы и поэтому имеющий наиболее высокие концентрации в ликворе; были введены режим длительного (в течение нескольких месяцев) применения L-аспарагиназы (L-aspar) и локальная профилактика нейрорлейкемии тремя химиопрепаратами в течение первого года терапии. Специальными требованиями, предъявляемыми к новому протоколу, были отказ от применения высокодозной интенсивной ХТ, отказ от краниального облучения у большей части больных, организация лечения пациентов в амбулаторных условиях, уменьшение потребности в сопроводительной терапии и в трансфузиях компонентов крови. С 1992 г. сравнение двух режимов ХТ

стали проводить в рамках пилотного рандомизированного моноцентрового исследования.

Следующий шаг, обеспечивающий объективность исследования и обосновывающий внедрение новой программы лечения в клиническую практику, требовал сравнения нового протокола с известным и внедренным в России стандартным протоколом, каким стал протокол ALL-BFM 90m в многоцентровом контролируемом исследовании. Это потребовало создания кооперированной группы, включающей 6 лечебных учреждений, и такая группа была создана в 1995 г. Итоги работы этой группы были подведены в 1999 г. [33]. Было показано, что эффективность нового протокола ALL-MB 91 сопоставима с таковой протокола ALL-BFM 90m. RFS при использовании нового протокола ALL-MB 91 составила 76%, вместе с тем токсичность и, следовательно, объем и стоимость сопроводительного лечения были значительно меньше, также как и длительность госпитализации больных.

В 2001 г. был подведен итог 10-летнего опыта сравнительного использования двух протоколов – немецкого и российского – и проведена оценка факторов риска, позволяющих дифференцировать лечебную тактику на базе этих двух протоколов более чем у 800 больных. Использование этих двух протоколов привело к тому, что выживаемость детей с ОЛЛ в России составила более 70% [35–37]. Успех российской кооперированной группы, создавшей унифицированную компьютерную базу данных для сбора больших объемов информации из историй болезней и отработавшей технологию проспективного анализа статистических данных в кооперированном исследовании, привлек в эту группу другие клиники России и все клиники Республики Беларусь. С 2002 г. Российско-Белорусская кооперированная группа насчитывала уже 32 клиники и была способна рекрутировать в исследование более 300 больных ОЛЛ в год.

Результаты деятельности группы «Москва–Берлин» были высоко оценены Международным обществом детских онкологов (International Society of Paediatric Oncology – SIOP), что позволило группе полностью интегрироваться в мировое сообщество и продолжить исследования по оптимизации лечения ОЛЛ у детей в России. Завершив исследование ALL-MB 91, группа «Москва–Берлин» перешла к следующему этапу исследования, а именно к изучению эффективности протокола ALL-MB 2002. В это исследование были включены более 1500 больных. Главным итогом исследования стало дальнейшее снижение смертности больных за счет уменьшения токсических и инфекционных осложнений [38, 39], в частности, за счет снижения дозы L-aspar с 10 000 до 5000 МЕ/м² [40], детализации и стандартизации методов сопроводительной терапии [41, 42], обобщенной в нашем руководстве «Сопроводительная терапия и контроль инфекций в гематологии и онкологии» [43].

В детской популяции дети до 1 года и подростки старше 10 лет имеют более плохие прогноз и ответ на терапию по сравнению с детьми в возрасте от 1 года до 10 лет, и это еще 10 лет назад считалось аксиомой. С учетом того, что лишь 10 лет назад в нашей стране подростков в возрасте 15–18 лет перевели под наблюдение педиатров, а подростки в возрасте от 19 лет до 21 года продолжают наблюдаться в амбулаторной взрослой сети, кооперированная группа, во-первых, инициировала обязательное включение подростков

до 18 лет в мультицентровое исследование в субъектах РФ, а во-вторых, развернула на базе гематологического стационара Городской клинической больницы им. С.П.Боткина Департамента здравоохранения Москвы первое в стране специализированное отделение подростковой гематологии, на базе которого было проведено сравнительное исследование эффективности педиатрических протоколов ALL-BFM 90m и ALL-MB 91 у подростков старше 19 лет и лиц молодого возраста (до 29 лет). В 2003 г. было завершено исследование эффективности лечения ОЛЛ у подростков до 18 лет, получивших лечение в педиатрической сети; 7-летняя RFS в результате использования обоих протоколов составила 67%. Эффективность протоколов ALL-BFM 90m и ALL-MB 91 у подростков 15–19 лет и лиц молодого возраста (20–29 лет) с первичным ОЛЛ, получавших лечение во взрослой сети (6-летняя EFS 67 ± 9 и $54 \pm 10\%$ соответственно), оказалась сопоставимой с эффективностью указанных протоколов у подростков младшей (10–14 лет) возрастной группы (6-летняя EFS $63 \pm 6\%$). Кроме того, протокол ALL-MB 91 оказался более приемлемым с точки зрения органной токсичности и количества инфекционных осложнений в период агранулоцитоза, сопровождающего агрессивную индукционную терапию, что позволило достичь 5-летнюю RFS 75% [44]. Эти исследования были удостоены премии Правительства Москвы в области здравоохранения.

Развитие BFM-ориентированных протоколов лечения ОЛЛ у детей

К 90-м годам XX века появились статистические данные о вторых опухолях, возникавших у детей-долгожителей, получивших химиолучевую терапию в раннем детстве и находившихся в стойкой продолжительной ремиссии ОЛЛ [45]. Возникновение вторых опухолей было обусловлено канцерогенным эффектом некоторых цитостатических препаратов и, прежде всего, краниального облучения, проводившегося с целью профилактики поражения ЦНС. В связи с этим возникла необходимость пересмотра показаний к проведению лучевой терапии ЦНС, а также снижения интенсивности ХТ у больных с низким риском развития рецидивов. Это было учтено при разработке протокола ALL-BFM 95, в котором появилась новая система стратификации на группы риска, основанная на возрасте, инициальном лейкоцитозе, иммунофенотипе бластных клеток, данных цитогенетических исследований и ответе на лечение на 8-й день терапии [46]. Краниальное облучение предусматривалось только для пациентов группы высокого риска (HRG) и больных Т-ОЛЛ; у пациентов SRG доза антрациклинов была уменьшена на 50%. Блоки ХТ для пациентов HRG были также модифицированы. Основным достижением протокола ALL-BFM 95 было значительное улучшение результатов лечения больных HRG за счет замены части элементов высокодозной ХТ на протокол II и улучшения проведения трансплантации гепомезитических стволовых клеток (ТГСК) у этих больных.

В исследовании ALL-BFM 2000 риск-адаптированная стратегия терапии в основном определялась ответом на терапию – количеством бластных клеток в периферической крови на 8-й день терапии и в костном мозге на 33-й день терапии и, главное, – наличием минимальной

резидуальной (остаточной) болезни (МРБ) на 5-й и 12-й неделях терапии [47].

Прогресс в лечении ОЛЛ у детей, достигнутый группой BFM, не мог не привлечь внимание других исследовательских групп из разных стран. Концепция терапии, разработанная группой BFM, берется учеными стран Европы и Южной Америки как пример для создания собственных программ ХТ – появляются так называемые BFM-ориентированные протоколы. При этом каждая исследовательская группа иницирует свои собственные исследования отдельных терапевтических элементов и факторов риска, результаты которых зачастую даже более интересны, чем в оригинальном исследовании группы BFM.

Так, несмотря на сходство в построении индукционной терапии, остается ряд спорных вопросов, которые по-разному решаются в различных протоколах. Исторически основным глюкокортикостероидом в терапии ОЛЛ являлся Pred, однако в ряде протоколов (CCG, Dutch Childhood Oncology Group – DCOG, United Kingdom Medical Research Council Working Party on Childhood Leukaemia – UKALL) в качестве базового глюкокортикостероида применяют Dexamethasone. Основанием для выбора Dexamethasone в качестве базового препарата для лечения ОЛЛ стала его высокая эффективность в отношении профилактики нейрорлейкемии [48–50]. Отсутствие преимуществ использования антрациклинов в индукции ремиссии у пациентов SRG показано в исследованиях CCG и UKALL, что является основанием для возможного уменьшения токсичности терапии у этой группы пациентов без потери ее эффективности.

Несмотря на то, что эффективность MTX в лечении ОЛЛ широко исследовалась [51], в отношении сравнительной эффективности HD-MTX и низких доз MTX (LD-MTX) данные достаточно противоречивы. По данным Французской группы по изучению ОЛЛ у детей (FRALLE), применение HD-MTX эффективно в терапии ОЛЛ у детей группы промежуточного риска (ImRG): 4-летняя выживаемость без болезни (disease-free survival – DFS) при использовании HD-MTX составила 90,9%, а при использовании LD-MTX – 79,6% ($p = 0,04$) [52]. В то же время в исследованиях CCG и UKALL преимуществ использования HD-MTX не получено.

В ряде работ были получены данные о роли конкретных препаратов и режимов введения для определенных биологических подгрупп: так, в нескольких исследованиях были получены доказательства эффективности интенсивного применения L-aspar у больных Т-ОЛЛ. Необходимость 4-компонентного индукционного режима у отдельных подгрупп детей с ОЛЛ также остается предметом споров. Неясно, является ли добавление антрациклинов к 3-компонентному режиму индукции необходимым, поскольку некоторые терапевтические группы продемонстрировали возможность эффективной терапии без его применения у пациентов SRG [48].

Протоколы группы BFM, являющиеся стандартом терапии ОЛЛ у детей для большинства кооперированных групп с точки зрения организации исследований и основой для разработки многих терапевтических программ, создавались во многом эмпирически, в связи с этим необходимость и достаточность отдельных терапевтических элементов не доказана в рандомизированных многоцентровых

исследованиях. Остается неясным значение комбинации Cph, низких доз цитозин-арабинозида (Ara-C) и 6-MP, т.е. так называемой 2-й фазы протокола I в протоколах группы BFM в противолейкемическом эффекте при ОЛЛ у детей. Так, например, группа DCOG доказала отсутствие ухудшения результатов терапии при отмене 2-й фазы протокола I [49]. В то же время ранний опыт группы BFM показал, что отмена 6-MP с целью уменьшения токсичности 2-й фазы протокола I привела к увеличению количества рецидивов, что свидетельствовало о том, что противоопухолевый эффект 2-й фазы протокола I может быть обусловлен в основном действием 6-MP.

В настоящее время, несмотря на большое количество информации, касающейся нормального метаболизма фолиевой кислоты, фармакологии MTX и патогенеза ОЛЛ, использование MTX для лечения ОЛЛ остается эмпирическим, а результаты противоречивыми. Одной из причин получения таких неоднозначных результатов об эффективности HD-MTX явилось то, что внедрение HD-MTX происходило одновременно с увеличением количества интратекальных введений химиопрепаратов и с введением принципа расчета доз химиопрепаратов для интратекального введения в зависимости от возраста [24]. По-прежнему нет ответа на вопросы о том, для каких подгрупп пациентов применение HD-MTX эффективнее, чем использование LD-MTX, какова оптимальная доза HD-MTX для специфических генетических и линейных подтипов ОЛЛ, какова оптимальная продолжительность инфузии HD-MTX и каковы оптимальная доза и продолжительность введения лейковорина.

Несмотря на большое количество исследований, посвященных изучению эффективности терапии, направленной на профилактику поражения ЦНС, в настоящее время оптимальный терапевтический режим не разработан [53]. Результаты некоторых проведенных исследований говорят о том, что ранняя интенсификация интратекальной терапии, наряду с интенсивной системной терапией, фактически предотвращает возникновение нейрорецидивов у детей с ОЛЛ, и что большинство детей с ОЛЛ с большой вероятностью могут быть защищены от развития нейрорецидива без краниального облучения. Верно ли это утверждение для пациентов HRG, включая больных Т-ОЛЛ, остается неясным.

Все педиатрические кооперированные группы при анализе результатов терапии ОЛЛ обязательно оценивают влияние различных прогностических факторов на эффективность терапии и выживаемость пациентов. Удивительным является тот факт, что до последнего времени у детей, в отличие от взрослых, факторы прогноза всегда оценивали у всех больных в целом, без учета группы риска, несмотря на то, что фактически все они ассоциированы с типом и интенсивностью применяемой терапии. В настоящее время основным способом стратификации пациентов на группы риска в большинстве исследовательских групп мира стало определение МРБ с помощью молекулярных зондов или иммунофенотипирования путем определения aberrантного иммунофенотипа. Эти методы, вероятно необходимы для определения показаний к ТГСК при ОЛЛ, однако их значение для выделения HRG остается неясным.

Развитие кооперированных исследований по оптимизации лечения ОЛЛ в России

Несмотря на успешное применение протоколов серии ALL-MB, не являющихся по идеологии BFM-ориентированными протоколами, и конкурентные результаты лечения в целом, в ходе исследования ALL-MB 2002 был выявлен ряд проблем терапии ОЛЛ у детей в России. Так, 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 составила 4,21% для всех пациентов, а у пациентов HRG – 9,18%. Летальность в ремиссии не различалась у пациентов SRG и ImRG и составила около 5%; у пациентов HRG, получавших интенсивную высокодозную терапию, – 11,22%. Причинами этого стала относительно поздняя диагностика ОЛЛ в России и поступление детей в специализированный центр в плохом общем состоянии.

Анализ прогностических факторов у пациентов SRG выявил неоднородность группы, т.е. резкие различия в выживаемости между отдельными подгруппами пациентов. Так, оказалось, что пороговое инициальное количество лейкоцитов, влияющее на показатели выживаемости, для SRG меньше, чем то, которое используют практически все педиатрические кооперированные группы – $30,0 \times 10^9/\text{л}$, что совпадает с данными, полученными у подростков и взрослых больных. Также у пациентов с инициальной спленомегалией (селезенка выступает на 4 см и более из-под края реберной дуги по данным пальпаторного исследования) 7-летняя EFS оказалась приблизительно на 10% ниже, причем как за счет увеличения количества рецидивов, так и за счет увеличения летальности на этапе индукционной терапии. 6-Летний кумулятивный риск развития (cumulative incidence of relapse – CIR) изолированных нейрорецидивов был в 2,5 раза больше в группе пациентов со спленомегалией.

Среди пациентов SRG была выявлена подгруппа пациентов без факторов риска, дальнейшая оптимизация терапии и увеличение показателей выживаемости которой могут быть, по-видимому, связаны с уменьшением химиотерапевтической нагрузки и возможным снижением токсичности. Результаты сравнительного исследования использования двух дозовых режимов L-asr показывают, что применение препарата в дозе $5000 \text{ ME}/\text{m}^2$ у пациентов SRG с минимальными факторами риска может привести к значительному улучшению эффективности терапии за счет уменьшения ее токсичности. При отсутствии различий в показателях DFS и RFS у этих пациентов при применении L-asr в дозе 5000 и $10\,000 \text{ ME}/\text{m}^2$ частота смерти детей в ремиссии была в 4,5 раза больше при использовании L-asr в дозе $10\,000 \text{ ME}/\text{m}^2$ (6,1%), чем при использовании L-asr в дозе $5000 \text{ ME}/\text{m}^2$ (1,29%). Также следует отметить, что частота развития тяжелых аллергических и токсических реакций, потребовавших отмены препарата, была в 2 раза больше при использовании L-asr в дозе $10\,000 \text{ ME}/\text{m}^2$, т.е. достаточно большое число больных в конечном итоге не получали этот ключевой для лечения ОЛЛ препарат. Таким образом, возникла необходимость пересмотра пороговых критериев и рестратификации пациентов SRG.

При анализе результатов терапии пациентов ImRG была выявлена подгруппа пациентов с недостаточно удовлетворительными результатами терапии – больные с высоким инициальным лейкоцитозом (количество лейкоцитов более $100,0 \times 10^9/\text{л}$) и не-Т-ОЛЛ; 7-летняя EFS в этой подгруппе составила $58 \pm 7\%$. Эта подгруппа больных, безусловно, нуждается в оптимизации и интенсификации терапии. Иммунофенотип бластных клеток не стал значимым прогностическим фактором в протоколе ALL-MB-2002. Показатели выживаемости больных Т-ОЛЛ оказались не ниже, а даже на 5–7% выше, чем больных не-Т-ОЛЛ. Более низкие показатели выживаемости были связаны только с большим инициальным количеством лейкоцитов (более $100,0 \times 10^9/\text{л}$), причем независимо от иммунофенотипа бластных клеток. Обращает на себя внимание тот факт, что у больных Т-ОЛЛ с количеством лейкоцитов менее $100,0 \times 10^9/\text{л}$ показатели выживаемости оказались очень высокими при практически полном отсутствии рецидивов с поражением ЦНС. 6-Летний CIR изолированных нейрорецидивов также повышался с увеличением инициального лейкоцитоза независимо от иммунологического варианта, т.е. сам по себе Т-ОЛЛ не является фактором риска в данном случае.

Еще одной проблемой лечения ОЛЛ у детей является медленный ответ на терапию. При использовании протокола ALL-MB 2002 у 2,92% пациентов SRG и у 19,89% пациентов ImRG количество бластных клеток в периферической крови на 8-й день терапии составило $1,0 \times 10^9/\text{л}$ и более; у 18,3% пациентов SRG и у 19,44% пациентов ImRG количество бластных клеток в костном мозге на 15-й день терапии составило 10% и более, при этом результаты терапии у таких больных значительно хуже, чем у больных с быстрым ответом на терапию, что связано с увеличением количества рецидивов, и с высокой летальностью на этапе индукционной терапии, поскольку в течение длительного периода у этих больных нормальному гемопозу препятствует бластная инфильтрация костного мозга. Однако у пациентов SRG без дополнительных (выявленных нами ранее) факторов риска, а именно с количеством лейкоцитов менее $30,0 \times 10^9/\text{л}$ и без спленомегалии (селезенка выступает менее чем на 4 см из-под края реберной дуги), несмотря на то, что частота плохого раннего ответа на терапию не отличается от таковой у всех пациентов SRG, никаких различий в выживаемости в зависимости от ответа на 8-й и 15-й дни терапии не обнаружено. Таким образом, критерии отнесения пациентов к SRG, пересмотренные с учетом массы опухоли, могут стать более важным прогностическим фактором эффективности терапии, чем ранний ответ на терапию у пациентов SRG, получающих лечение по протоколам серии ALL-MB.

Полученные данные были положены в основу создания и организации нового исследования ALL-MB 2008, в котором участвовали 54 лечебных учреждения. Одной из основных идей этого протокола стала новая стратификация на группы риска. Основным глюкокортикостероидом в этом исследовании стал Деха. Однако учитывая сохраняющуюся высокую летальность на этапе индукционной терапии, исследователи решили использовать в форфазе и на ранних сроках индукции пегилированную форму L-aspar (PEG-aspar) в надежде на более раннее достижение ремиссии, улучшение

ответа на 8-й и 15-й дни терапии и, как следствие, сокращение длительности аплазии, уменьшение частоты тяжелых инфекций и снижение ранней смертности. У части пациентов SRG согласно рандомизации антрациклины (DNR) в индукции не использовались вовсе, при этом одной из задач исследования являлось решение вопроса, приведет ли это к уменьшению токсичности без потери эффективности терапии? Еще одной задачей стало рандомизированное сравнение эффективности 9 введений PEG-aspar в дозе $1000 \text{ ME}/\text{m}^2$ и 18 введений L-aspar в дозе $5000 \text{ ME}/\text{m}^2$ в терапии консолидации у больных SRG; вопрос, на который исследователи рассчитывали получить ответ, состоял в том, приведет ли использование PEG-aspar к улучшению OS и EFS за счет уменьшения риска развития рецидивов и снижения токсичности? Также в протоколе ALL-MB 2008 было продолжено рандомизированное сравнение эффективности HD-MTX и LD-MTX. Одной из крайне важных задач исследования ALL-MB 2008 было решение вопроса: возможен ли полный отказ от краниального облучения у всех больных или отдельных подгрупп пациентов ImRG и достаточно ли для контроля нейрорлейкемии у таких больных введения дополнительных люмбальных пункций в терапии консолидации?

Исследование ALL-MB 2008 успешно завершено в 2014 г. Итоги этого исследования обсуждаются и кооперированная группа готовит соответствующие публикации. Материал, которым располагает кооперированная группа, уникален, в протокол включили 3461 больного в возрасте от 1 мес до 28 лет со сроком наблюдения до 6 лет. По предварительным данным 86% детей живы, RFS детей с ОЛЛ составила 81%. Во время проведения исследования в протокольную группу были включены клиники Узбекистана и Армении. Протокол имеет международную регистрацию и по существу является визитной карточкой российской клинической науки [54]. В 2015 г. начато исследование эффективности нового протокола ALL-MB 2015. Принципиальным отличием нового исследования является новая концепция стратификации на различные терапевтические группы, в которой основополагающую роль играют иммунофенотип и молекулярная генетика бластных клеток. Впервые разработана совершенно новая стратификация на группы риска для больных Т-ОЛЛ, основанная как на клинических характеристиках 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 предполагают провести прямое рандомизированное сравнение эффективности различных глюкокортикостероидов. Базируясь на результатах предыдущих исследований, вводится обязательное применение у всех пациентов PEG-aspar на 3-й день терапии, LD-MTX в консолидациях и дополнительные интратекальные введения химиопрепаратов вместо краниального облучения у большей части пациентов. В надежде на возможное уменьшение токсичности терапии предполагается рандомизированное исследование преимуществ прерывистого курса Деха в индукции против его постоянного приема. Также планируется исследование эффективности использования новых препаратов у отдельных подгрупп пациентов с плохими результатами терапии.

Таким образом, эволюция лечения ОЛЛ в России за последнюю четверть века является впечатляющим достижением отечественной и мировой медицины. Эффективная работа, открытость к сотрудничеству и готовность поделиться своими идеями привлекли внимание специалистов Японии, Китая, Индии и Малайзии к деятельности кооперированной группы по лечению ОЛЛ у детей в России и странах ближнего зарубежья. Теперь уже международная кооперированная группа «Москва–Берлин» внесла предложения в азиатскую организацию SIOP о проведении совместных исследований в области лечения ОЛЛ у детей. Это стало возможным благодаря рациональному и грамотному применению международного опыта и организации отечественной мультицентровой кооперированной группы по оптимизации лечения ОЛЛ у детей и подростков.

Литература

1. Мукерджи Сиддхартха. Царь всех болезней. Биография рака. Пер. с англ. М.: АСТ; 2013.
2. Barnes E. Caring and curing: paediatric cancer services since 1960. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2005;14(4):373-80.
3. Pinkel D. History and development of total therapy for acute lymphocytic leukemia. In: Murphy SB, Gilbert JR, eds. *Leukemia research: advances in cell biology and treatment*. New York: Elsevier Science Publishing; 1983: 189-201.
4. Aur RJ, Simone J, Hustu HO, Walters T, Borella L, Pratt C, et al. Central nervous system therapy and combination chemotherapy in childhood lymphocytic leukemia. *Blood*. 1971;37(3):272-81.
5. Simone JV, Aur RJ, Hustu HO, Verzosa M, Pinkel D. Combined modality therapy of acute lymphocytic leukemia. *Cancer*. 1975;35(1):25-35.
6. Махонова ЛА. Современные методы лечения острого лейкоза у детей. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М.; 1963.
7. Кисляк НС. Острый лейкоз у детей. Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. М.; 1966.
8. Кошель ИВ. Клинико-патологическая оценка ремиссии острого лейкоза у детей. Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. М.; 1971.
9. Махонова ЛА. Материалы к клинике и лечению (химиотерапия и иммунотерапия) острого лейкоза у детей. Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. М.; 1973.
10. Дрбоглав ТК. Клинико-лабораторная и морфологическая характеристика нейрорлейкоза у детей. Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. Рига; 1974.
11. Моисеенко ЕИ. Лечение и профилактика нейрорлейкоза у детей. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М.; 1977.
12. Курмашов ВИ. Нейрорлейкоз у детей. Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. М.; 1981.
13. Bleyer WA, Poplack DG. Prophylaxis and treatment of leukemia in the central nervous system and other sanctuaries. *Semin Oncol*. 1985;12(2):131-48.
14. Bleyer WA. Central nervous system leukemia. *Pediatr Clin North Am*. 1988;35(4):789-814.
15. Riehm H, Gadner H, Henze G, et al. Acute lymphoblastic leukemia: treatment in three BFM studies (1970-1981). In: Murphy SB, Gilbert JR, eds. *Leukemia research: advances in cell biology and treatment*. New York: Elsevier Science Publishing; 1983:251-63.
16. Langermann HJ, Henze G, Wulf M, Riehm H. Estimation of tumor cell mass in childhood acute lymphoblastic leukemia: prognostic significance and practical application. *Klin Padiatr*. 1982;194(4):209-13.
17. Riehm H, Feickert HJ, Schrappe M, Henze G, Schellong G. Therapy results in five ALL-BFM studies since 1970: implications of risk factors for prognosis. *Haematol Blood Transfus*. 1987;30:139-46.
18. Reiter A, Schrappe M, Ludwig WD, Hiddemann W, Sauter S, Henze G, et al. Chemotherapy in 998 unselected childhood acute lymphoblastic leukemia patients. Results and conclusions of the multicenter trial ALL-BFM 86. *Blood*. 1994;84(9):3122-33.
19. Veerman AJP. Diagnosis, prophylaxis and treatment of central nervous system involvement in acute lymphoblastic leukemia. In: Pui C-H, ed. *Treatment of acute leukemias. New directions for clinical research*. Totowa, New Jersey: Humana Press Inc.; 2003: 173-80.
20. Ленская РВ. Цитологические критерии диагноза и прогноза острого лейкоза у детей. Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. М.; 1983.
21. Румянцев АГ. Острый лимфобластный лейкоз у детей (клинико-иммунологические параллели, состояние иммунитета, тактика лечения и реабилитации). Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. М.; 1983.
22. Маякова СА. Лечение и прогноз острого лимфобластного лейкоза у детей. Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. М.; 1986.
23. Miller DR, Miller LP. Acute lymphoblastic leukemia in children: an update of clinical, biological and therapeutic aspects. *Crit Rev Oncol Hematol*. 1990;10(2):131-64.
24. Riehm H, Gadner H, Jessenberger K., Odenwald E., Tariverdian G., Vortisch M., Stuck B. Radikale kombinierte Chemo- und Radiotherapie der akuten Leukämie des Kindes – erster Erfahrungsbericht. In: Gross R, van de Loo J, eds. *Leukämie*. Berlin, Heidelberg, New York: Springer; 1972: 545-51.
25. Riehm H, Gadner H, Henze G, Langermann H-J, Odenwald E. The Berlin childhood acute lymphoblastic leukemia therapy study, 1970-1976. *Am J Pediatr Hematol Oncol*. 1980;2(4):299-306.
26. Henze G, Langermann HJ, Ritter J, Schellong G, Riehm H. Treatment strategy for different risk groups in childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the BFM study group. *Haematol Blood Transfus*. 1981;26:87-93.
27. Möricke A, Zimmermann M, Reiter A, Henze G, Schrauder A, Gadner H, 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;24(2):265-84.
28. Sullivan MP, Chen T, Dymont PG, Hvizdala E, Steuber CP. Equivalence of intrathecal chemotherapy and radiotherapy as central nervous system prophylaxis in children with acute lymphatic leukemia: a Pediatric Oncology Group study. *Blood*. 1982;60(4):948-58.
29. Bleyer WA, Coccia PF, Sather HN, Level C, Lukens J, Niebrugge DJ, et al. Reduction of central nervous system leukemia with a pharmacokinetically derived intrathecal methotrexate dosage regimen. *J Clin Oncol*. 1983;1(5):317-25.
30. Meadows AT, Baum E, Fossati-Bellani F, Green D, Jenkin RD, Marsden B, et al. Second malignant neoplasms in children: an update from the Late Effects Study Group. *J Clin Oncol*. 1985;3(4):532-8.
31. Румянцев АГ, Самочатова ЕВ, Хамдан Т. Терапия острого лимфобластного лейкоза у детей по программе BFM. *Педиатрия. Журнал им. ГН Сперанского*. 1991;70(11):58-63.
32. Алейникова ОВ. Современные технологии диагностики и лечения острых лейкозов у детей. Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. М.; 1999.
33. Карачунский АИ. Современная стратегия терапии ОЛЛ у детей. Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. М.; 1999.
34. Мякова НВ. Эффективность терапии и прогностические факторы в мультицентровом исследовании протокола ОЛЛ-БФМ-90М у детей с острым лимфобластным лейкозом. Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. М.; 2002.
35. Карачунский АИ, Румянцев АГ, Штакельберг А, Самочатова ЕВ, Байдун ЛВ, Хартманн Р. Сравнение протоколов ALL-BFM-90 и ALL-MB-91 для лечения острого лимфобластного лейкоза у детей (предварительные результаты). *Педиатрия. Журнал им. ГН Сперанского*. 1995;74(2):10-6.
36. Карачунский АИ, Мякова НВ, Румянцева ЮВ, Тимаков АМ, Махортых ТЖ, Фечина ЛГ и др. Результаты мультицентрового исследования лечения острого лимфобластного лейкоза у детей по программам ALL-MB 91/ALL-BFM 90m:

- анализ эффективности и токсичности. *Терапевтический архив*. 2007; 79(7):19-26.
37. Karachunskiy A, Herold R, von Stackelberg A, Mlakova N, Timakow A, Mahorth T, et al. Results of the first randomized multicentre trial on childhood acute lymphoblastic leukaemia in Russia. *Leukemia*. 2008;22(6):1144-53.
 38. Ryalls MR, Pinkerton CR, Meller ST, Talbot D, McElwain TJ. High-dose methylprednisolone sodium succinate as a single agent in relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia. *Med Pediatr Oncol*. 1992;20(2):119-32.
 39. Yetgin S, Gürgey A, Tuncer AM, Cetin M, Ozbek N, Sayli T, et al. A comparison of the effect of high-dose methylprednisolone with conventional-dose prednisolone in acute lymphoblastic leukemia patients with randomization. *Leuk Res*. 1998;22(6):485-93.
 40. Ahlke E, Nowak-Göttl U, Schulze-Westhoff P, Werber G, Börste H, Würthwein G, et al. Dose reduction of asparaginase under pharmacokinetic and pharmacodynamic control during induction therapy in children with acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Hematol*. 1997;96(4):675-81.
 41. Румянцева ЮВ. Риск-адаптированная терапия острого лимфобластного лейкоза у детей и подростков в исследовании ALL-MB-2002. Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. М.; 2011.
 42. Румянцева ЮВ, Карачунский АИ, Алейникова ОВ, Фечина ЛГ, Шамардина АВ, Литвинов ДВ и др. Эффективность протокола ALL-MB-2002 у детей с острым лимфобластным лейкозом. *Терапевтический архив*. 2010;82(7):11-20.
 43. Румянцев АГ, Масчан АА, Самочатова ЕВ. Сопроводительная терапия и контроль инфекций при гематологических и онкологических заболеваниях. М.: Медпрактика-М; 2009.
 44. Семочкин СВ. Оптимизация технологий лечения лимфопролиферативных заболеваний у подростков и лиц молодого возраста. Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. М.; 2007.
 45. Meadows AT, Baum E, Fossati-Bellani F, Green D, Jenkin RD, Marsden B, et al. Second malignant neoplasms in children: an update from the Late Effects Study Group. *J Clin Oncol*. 1985;3(4):532-8.
 46. Schrappe S, Camitta B, Pui CH, Eden T, Gaynon P, Gustafsson G, et al. Long-term results of large prospective trials in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*. 2000;14(12):2193-4.
 47. Stanulla M, Cario G, Meissner B, Schrauder A, Möricke A, Riehm H, et al. Integrating molecular information into treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia—a perspective from the BFM Study Group. *Blood Cells Mol Dis*. 2007;39(2):160-3.
 48. Kamps WA, van der Pal-de Bruin KM, Veerman AJ, Fiocco M, Bierings M, Pieters R. Long-term results of Dutch Childhood Oncology Group studies for children with acute lymphoblastic leukemia from 1984 to 2004. *Leukemia*. 2010; 24(2):309-19.
 49. Mitchell C, Richards S, Harrison CJ, Eden T. Long-term follow-up of the United Kingdom medical research council protocols for childhood acute lymphoblastic leukaemia, 1980-2001. *Leukemia*. 2010;24(2):406-18.
 50. Schmiegelow K, Forestier E, Hellebostad M, Heyman M, Kristinsson J, Söderhäll S, et al. Long-term results of NOPHO ALL-92 and ALL-2000 studies of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*. 2010;24(2):345-54.
 51. Brenner TL, Evans WE. Rationale for high-dose methotrexate in childhood acute lymphoblastic leukemia. In: Pui CH, ed. *Treatment of acute leukemias. New directions for clinical research*. Totowa, New Jersey: Humana Press Inc.; 2003:339-56.
 52. Leblanc T, Auclerc MF, Landman-Parker J, et al. High-dose methotrexate (8 g/m²) is beneficial to children with standard-risk acute lymphoblastic leukemia treated with daunorubicin. A result from the FRALLE 93B randomized study. In: *ASH, 42nd Annual Meeting, December 1-5, 2000; San Francisco, California, USA*. *Blood*. 2000;96(11):466a.
 53. Рогачева ЕР. Оптимизация ЦНС-направленной терапии в программном лечении острого лимфобластного лейкоза у детей. Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. М.; 2007.
 54. Karachunskiy A, Roumiantseva J, Lagoiko S, Bührer C, Tallen G, Aleinikova O, et al. Efficacy and toxicity of dexamethasone vs methylprednisolone-long-term results in more than 1000 patients from the Russian randomized multicentric trial ALL-MB 2002. *Leukemia*. 2015 Mar 9. doi: 10.1038/leu.2015.63.

References

1. Mukerdzhi Siddkhartkha. Tsar' vsekh bolezney. Biografiya raka. Per. s angl. M.: AST; 2013. (In Russian).
2. Barnes E. Caring and curing: paediatric cancer services since 1960. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2005;14(4):373-80.
3. Pinkel D. History and development of total therapy for acute lymphocytic leukemia. In: Murphy SB, Gilbert JR, eds. *Leukemia research: advances in cell biology and treatment*. New York: Elsevier Science Publishing; 1983: 189-201.
4. Aur RJ, Simone J, Hustu HO, Walters T, Borella L, Pratt C, et al. Central nervous system therapy and combination chemotherapy in childhood lymphocytic leukemia. *Blood*. 1971;37(3):272-81.
5. Simone JV, Aur RJ, Hustu HO, Verzosa M, Pinkel D. Combined modality therapy of acute lymphocytic leukemia. *Cancer*. 1975;35(1):25-35.
6. Makhonova LA. *Sovremennyye metody lecheniya ostrogo leykoza u detey*. Avtoref. diss. ... kand. med. nauk. Moscow, 1963. (In Russian).
7. Kislyak NS. *Ostryy leykoz u detey*. Avtoref. diss. ... dokt. med. nauk. Moscow, 1966. (In Russian).
8. Koshel' IV. *Kliniko-patologicheskaya otsenka remissii ostrogo leykoza u detey*. Avtoref. diss. ... dokt. med. nauk. Moscow, 1971. (In Russian).
9. Makhonova LA. *Materialy k klinike i lecheniyu (khimioterapiya i immunoterapiya) ostrogo leykoza u detey*. Avtoref. diss. ... dokt. med. nauk. Moscow, 1973. (In Russian).
10. Drboglav TK. *Kliniko-laboratornaya i morfologicheskaya kharakteristika neyroleykoza u detey*. Avtoref. diss. ... dokt. med. nauk. Riga; 1974. (In Russian).
11. Moiseenko EI. *Lechenie i profilaktika neyroleykoza u detey*. Avtoref. diss. ... kand. med. nauk. Moscow, 1977. (In Russian).
12. Kurmashov VI. *Neyroleykoz u detey*. Avtoref. diss. ... dokt. med. nauk. Moscow, 1981. (In Russian).
13. Bleyer WA, Poplack DG. Prophylaxis and treatment of leukemia in the central nervous system and other sanctuaries. *Semin Oncol*. 1985;12(2):131-48.
14. Bleyer WA. Central nervous system leukemia. *Pediatr Clin North Am*. 1988;35(4):789-814.
15. Riehm H, Gadner H, Henze G, et al. Acute lymphoblastic leukemia: treatment in three BFM studies (1970-1981). In: Murphy SB, Gilbert JR, eds. *Leukemia research: advances in cell biology and treatment*. New York: Elsevier Science Publishing; 1983:251-63.
16. Langermann HJ, Henze G, Wulf M, Riehm H. Estimation of tumor cell mass in childhood acute lymphoblastic leukemia: prognostic significance and practical application. *Klin Padiatr*. 1982;194(4):209-13.
17. Riehm H, Feickert HJ, Schrappe M, Henze G, Schellong G. Therapy results in five ALL-BFM studies since 1970: implications of risk factors for prognosis. *Haematol Blood Transfus*. 1987;30:139-46.
18. Reiter A, Schrappe M, Ludwig WD, Hiddemann W, Sauter S, Henze G, et al. Chemotherapy in 998 unselected childhood acute lymphoblastic leukemia patients. Results and conclusions of the multicenter trial ALL-BFM 86. *Blood*. 1994;84(9):3122-33.
19. Veerman AJP. Diagnosis, prophylaxis and treatment of central nervous system involvement in acute lymphoblastic leukemia. In: Pui C-H, ed. *Treatment of acute leukemias. New directions for clinical research*. Totowa, New Jersey: Humana Press Inc.; 2003: 173-80.
20. Lenskaya RV. *Tsitologicheskie kriterii diagnoza i prognoza ostrogo leykoza u detey*. Avtoref. diss. ... dokt. med. nauk. Moscow, 1983. (In Russian).

21. Romyantsev AG. Ostryy limfoblastnyy leykoz u detey (kliniko-immunotsitologicheskie paralleli, sostoyanie immuniteta, taktika lecheniya i reabilitatsii). Avtoref. diss. ... dokt. med. nauk. Moscow, 1983. (In Russian).
22. Mayakova SA. Lechenie i prognoz ostrogo limfoblastnogo leykoza u detey. Avtoref. diss. ... dokt. med. nauk. Moscow, 1986. (In Russian).
23. Miller DR, Miller LP. Acute lymphoblastic leukemia in children: an update of clinical, biological and therapeutic aspects. *Crit Rev Oncol Hematol*. 1990;10(2):131-64.
24. Riehm H, Gadner H, Jessenberger K., Odenwald E., Tariverdian G., Vortisch M., Stuck B. Radikale kombinierte Chemo- und Radiotherapie der akuten Leukämie des Kindes – erster Erfahrungsbericht. In: Gross R, van de Loo J, eds. *Leukämie*. Berlin, Heidelberg, New York: Springer; 1972: 545-51.
25. Riehm H, Gadner H, Henze G, Langermann H-J, Odenwald E. The Berlin childhood acute lymphoblastic leukemia therapy study, 1970-1976. *Am J Pediatr Hematol Oncol*. 1980;2(4):299-306.
26. Henze G, Langermann HJ, Ritter J, Schellong G, Riehm H. Treatment strategy for different risk groups in childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the BFM study group. *Haematol Blood Transfus*. 1981;26:87-93.
27. Möricke A, Zimmermann M, Reiter A, Henze G, Schrauder A, Gadner H, 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;24(2):265-84.
28. Sullivan MP, Chen T, Dymont PG, Hvizdala E, Steuber CP. Equivalence of intrathecal chemotherapy and radiotherapy as central nervous system prophylaxis in children with acute lymphatic leukemia: a Pediatric Oncology Group study. *Blood*. 1982;60(4):948-58.
29. Bleyer WA, Coccia PF, Sather HN, Level C, Lukens J, Niebrugge DJ, et al. Reduction of central nervous system leukemia with a pharmacokinetically derived intrathecal methotrexate dosage regimen. *J Clin Oncol*. 1983;1(5):317-25.
30. Meadows AT, Baum E, Fossati-Bellani F, Green D, Jenkin RD, Marsden B, et al. Second malignant neoplasms in children: an update from the Late Effects Study Group. *J Clin Oncol*. 1985;3(4):532-8.
31. Romyantsev AG, Samochatova YeV, Khamdan T. Terapiya ostrogo limfoblastnogo leykoza u detey po programme BFM. *Pediatriya. Zhurnal im. GN Speranskogo*. 1991;70(11):58-63. (In Russian).
32. Aleynikova OV. Sovremennyye tekhnologii diagnostiki i lecheniya ostrykh leykozov u detey. Avtoref. diss. ... dokt. med. nauk. Moscow, 1999. (In Russian).
33. Karachunskiy AI. Sovremennaya strategiya terapii OLL u detey. Avtoref. diss. ... dokt. med. nauk. Moscow, 1999. (In Russian).
34. Myakova NV. Effektivnost terapii i prognosticheskiye faktory v multitsentrovom issledovanii protokola OLL-BFM-90M u detey s ostrym limfoblastnym leykozom. Avtoref. diss. ... dokt. med. nauk. Moscow, 2002. (In Russian).
35. Karachunskiy AI, Romyantsev AG, Shtakelberg A, Samochatova YeV, Baydun LV, Khartmann R. Sravneniye protokolov ALL-BFM-90 i ALL-MB-91 dlya lecheniya ostrogo limfoblastnogo leykoza u detey (predvaritelnyye rezultaty). *Pediatriya. Zhurnal im. GN Speranskogo*. 1995;74(2):10-6. (In Russian).
36. Karachunskiy AI, Myakova NV, Romyantseva YuV, Timakov AM, Makhortykh TZ, Fechina LG, et al. The results of a multicenter trial of acute lymphoblastic leukemia treatment on ALL-MB 91/ALL-BFM 90m in children: analysis of efficacy and toxicity. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2007;79(7):19-26. (In Russian).
37. Karachunskiy A, Herold R, von Stackelberg A, Miakova N, Timakov A, Mahortih T, et al. Results of the first randomized multicentre trial on childhood acute lymphoblastic leukaemia in Russia. *Leukemia*. 2008;22(6):1144-53.
38. Ryalls MR, Pinkerton CR, Meller ST, Talbot D, McElwain TJ. High-dose methylprednisolone sodium succinate as a single agent in relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia. *Med Pediatr Oncol*. 1992;20(2):119-32.
39. Yetgin S, Gürgey A, Tuncer AM, Cetin M, Ozbek N, Sayli T, et al. A comparison of the effect of high-dose methylprednisolone with conventional-dose prednisolone in acute lymphoblastic leukemia patients with randomization. *Leuk Res*. 1998;22(6):485-93.
40. Ahlke E, Nowak-Göttl U, Schulze-Westhoff P, Werber G, Börste H, Würthwein G, et al. Dose reduction of asparaginase under pharmacokinetic and pharmacodynamic control during induction therapy in children with acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Hematol*. 1997;96(4):675-81.
41. Romyantseva YuV. Risk-adaptirovannaya terapiya ostrogo limfoblastnogo leykoza u detey i podrostkov v issledovanii ALL-MB-2002. Avtoref. diss. ... dokt. med. nauk. Moscow, 2011. (In Russian).
42. Romyantseva YuV, Karachunskiy AI, Aleinikova OV, Fechina LG, Shamardina AV, Litvinov DV, et al. Efficiency of the ALL-MB-2002 protocol in children with acute lymphoblastic leukemia. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2010;82(7):11-20. (In Russian).
43. Romyantsev AG, Maschan AA, Samochatova YeV. Soprovoditelnaya terapiya i kontrol infektsiy pri gematologicheskikh i onkologicheskikh zabolevaniyakh. Moscow: "Medpraktika-M" Publ.; 2009. (In Russian).
44. Semochkin SV. Optimizatsiya tekhnologiy lecheniya limfoproliferativnykh zabolevaniy u podrostkov i lits molodogo vozrasta. Avtoref. diss. ... dokt. med. nauk. Moscow, 2007. (In Russian).
45. Meadows AT, Baum E, Fossati-Bellani F, Green D, Jenkin RD, Marsden B, et al. Second malignant neoplasms in children: an update from the Late Effects Study Group. *J Clin Oncol*. 1985;3(4):532-8.
46. Schrappe S, Camitta B, Pui CH, Eden T, Gaynon P, Gustafsson G, et al. Long-term results of large prospective trials in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*. 2000;14(12):2193-4.
47. Stanulla M, Cario G, Meissner B, Schrauder A, Möricke A, Riehm H, et al. Integrating molecular information into treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia—a perspective from the BFM Study Group. *Blood Cells Mol Dis*. 2007;39(2):160-3.
48. Kamps WA, van der Pal-de Bruin KM, Veerman AJ, Fiocco M, Bierings M, Pieters R. Long-term results of Dutch Childhood Oncology Group studies for children with acute lymphoblastic leukemia from 1984 to 2004. *Leukemia*. 2010; 24(2): 309-19.
49. Mitchell C, Richards S, Harrison CJ, Eden T. Long-term follow-up of the United Kingdom medical research council protocols for childhood acute lymphoblastic leukaemia, 1980-2001. *Leukemia*. 2010;24(2):406-18.
50. Schmiegelow K, Forestier E, Hellebostad M, Heyman M, Kristinsson J, Söderhäll S, et al. Long-term results of NOPHO ALL-92 and ALL-2000 studies of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*. 2010;24(2):345-54.
51. Brenner TL, Evans WE. Rationale for high-dose methotrexate in childhood acute lymphoblastic leukemia. In: Pui CH, ed. *Treatment of acute leukemias. New directions for clinical research*. Totowa, New Jersey: Humana Press Inc.; 2003: 339-56.
52. Leblanc T, Auclerc MF, Landman-Parker J, et al. High-dose methotrexate (8 g/m²) is beneficial to children with standard-risk acute lymphoblastic leukemia treated with daunorubicin. A result from the FRALLE 93B randomized study. In: ASH, 42nd Annual Meeting, December 1-5, 2000; San Francisco, California, USA. *Blood*. 2000;96(11):466a.
53. Rogacheva YeR. Optimizatsiya TsNS-napravlennoy terapii v programmnom lechenii ostrogo limfoblastnogo leykoza u detey. Avtoref. diss. ... dokt. med. nauk. Moscow, 2007. (In Russian).
54. Karachunskiy A, Roumiantseva J, Lagoiko S, Bühler C, Tallen G, Aleinikova O, et al. Efficacy and toxicity of dexamethasone vs methylprednisolone-long-term results in more than 1000 patients from the Russian randomized multicentric trial ALL-MB 2002. *Leukemia*. 2015 Mar 9. doi: 10.1038/leu.2015.63.