

© 2025 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ
им. Дмитрия Рогачева»
Минздрава России
Поступила 20.01.2025
Принята к печати 19.02.2025



EDN: QUKIUL

Контактная информация:

Карачунский Александр Исаакович,
д-р мед. наук, профессор, директор
Института онкологии, радиологии
и ядерной медицины ФГБУ «НМИЦ ДГОИ
им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Адрес: 117997, Москва,
ул. Саморы Машела, 1
E-mail: aikarat@mail.ru

DOI: 10.24287/1726-1708-2025-24-1-116-125

Пегилированная аспарагиназа в индукции у детей с острым лимфобластным лейкозом промежуточного риска: результаты рандомизированного исследования

А.И. Карачунский^{1,2}, С.Н. Лагойко¹, Ю.В. Румянцева^{1,2}, Л.И. Жарикова^{1,2}, О.И. Быданов¹,
Н.В. Мякова¹, Л.А. Хачатрян¹, Д.В. Литвинов^{1,2}, А.М. Попов¹, А.В. Пшонкин¹, К.Л. Кондратчик^{1,2},
Л.Г. Фечина³, О.И. Плаксина⁴, Н.И. Пономарева⁵, В.В. Лебедев⁶, Э.Г. Бойченко⁷,
О.В. Алейникова¹, Г.А. Новичкова¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

²ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

³ГБУЗ СО «Областная детская клиническая больница», Екатеринбург

⁴ГБУЗ НО «Нижегородская областная детская клиническая больница», Нижний Новгород

⁵Российская детская клиническая больница – филиал ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

⁶ГБУЗ «Детская краевая клиническая больница» Минздрава Краснодарского края, Краснодар

⁷СПб ГБУЗ «Детский городской многопрофильный клинический специализированный центр высоких медицинских технологий», Санкт-Петербург

В данном исследовании оценивались эффективность и безопасность применения пэгаспаргазы на 3-й день индукции ремиссии у детей с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ) промежуточного риска. Исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России. В исследование были включены 1470 детей с ОЛЛ промежуточного риска. Пациенты были рандомизированы на 2 группы: с введением пэгаспаргазы (1000 Е/м²) на 3-й день индукции и без применения данного препарата. В обеих группах не было обнаружено значимой разницы в бессобытийной выживаемости. В группе пациентов с введением пэгаспаргазы наблюдалась значимо более низкая кумулятивная частота рецидива: 8,3% против 13,1%, ($p = 0,02$). Снижение частоты рецидива было более выраженным у пациентов с В-линейным ОЛЛ, особенно у детей старше 10 лет. Между группами не было отмечено значимой разницы в ранней смертности, общей выживаемости и частоте реакций гиперчувствительности. Введение пэгаспаргазы на 3-й день индукции у пациентов с ОЛЛ промежуточного риска значимо снизило частоту рецидива без увеличения токсичности. Это привело к внедрению введения пэгаспаргазы на 3-й день индукции в протокол «Москва–Берлин 2015» (ALL-MB 2015), который в настоящий момент рутинно применяется в России у детей и подростков с ОЛЛ.

Ключевые слова: острый лимфобластный лейкоз, дети, протокол «Москва–Берлин», пэгаспаргаза

Карачунский А.И. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2025; 24 (1): 116–25. DOI: 10.24287/1726-1708-2025-24-1-116-125

© 2025 by «D. Rogachev NMRCPHOI»

Received 20.01.2025

Accepted 19.02.2025

Pegylated asparaginase during induction therapy in children with intermediate-risk acute lymphoblastic leukemia: results of a randomized study

A.I. Karachunskiy^{1,2}, S.N. Lagoyko¹, Yu.V. Rumyantseva^{1,2}, L.I. Zharikova^{1,2}, O.I. Bydanov¹, N.V. Myakova¹,
L.A. Khachatryan¹, D.V. Litvinov^{1,2}, A.M. Popov¹, A.V. Pshonkin¹, K.L. Kondratichik^{1,2}, L.G. Fechina³, O.I. Plaksina⁴,
N.I. Ponomaryova⁵, V.V. Lebedev⁶, E.G. Boychenko⁷, O.V. Aleinikova¹, G.A. Novichkova¹

¹The Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

²The N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

³Regional Children's Clinical Hospital, Yekaterinburg

⁴Nizhny Novgorod Regional Children's Clinical Hospital, Nizhny Novgorod

⁵Russian Children's Clinical Hospital of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

⁶Regional Children's Clinical Hospital of Ministry of Healthcare of the Krasnodar Krai, Krasnodar

⁷Children's City Multi-Specialty Clinical Center of High Medical Technologies, Saint Petersburg

This study investigated the efficacy and safety of the use of pegaspargase on day 3 of remission induction in children with intermediate-risk acute lymphoblastic leukemia (ALL). The study was approved by the Independent Ethics Committee and the Scientific Council of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation. The study included 1470 children with intermediate-risk ALL. The patients were randomized into two groups to receive pegaspargase (1000 IU/m²) on day 3 of induction or not to receive pegaspargase. There was no significant difference in event-free survival between the pegaspargase and non-pegaspargase groups. In the pegaspargase group, the cumulative incidence of relapse was significantly lower (8.3% vs. 13.1%; $p = 0.02$). A particularly notable reduction in relapse incidence was seen in the patients with B-lineage ALL, especially in those over 10 years of age. There were no significant differences in early mortality, overall survival, and incidence of hypersensitivity reactions between the two groups. The administration of pegaspargase on day 3 of induction in the patients with intermediate-risk ALL significantly reduced relapse rates without increasing toxicity. This finding led to the inclusion of pegaspargase in the updated ALL MB 2015 protocol, which is now routinely used in the treatment of children and adolescents with ALL in Russia.

Key words: acute lymphoblastic leukemia, children, the Moscow-Berlin protocol, pegaspargase

Карачунский А.И., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology 2025; 24 (1): 116–25.

DOI: 10.24287/1726-1708-2025-24-1-116-125

Острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) занимает ведущее место в структуре онкологических заболеваний у детей, при этом пик заболеваемости приходится на возраст 2–5 лет. С 1991 г. в Российской Федерации для лечения детей с ОЛЛ применяются терапевтические протоколы российской научно-клинической мультицентровой группы «Москва–Берлин» [1]. Особенностью данной терапии является специальный длительный режим применения ключевого препарата аспарагиназы, что позволило отказаться от высокодозных элементов химиотерапии и тем самым резко снизить ее токсичность [2]. Противоопухолевый механизм действия аспарагиназы хорошо известен и детально описан. В силу низкой экспрессии аспарагинсинтетазы в лейкоэмических клетках и длительного истощения аспарагина в плазме происходит ингибирование синтеза белков и гибель опухолевых клеток в крови и спинномозговой жидкости [3]. Деятельность нормальных клеток при этом осуществляется в полной мере за счет активности собственной аспарагинсинтетазы.

Исторически первым используемым препаратом была нативная аспарагиназа *E. coli*, широко применяющаяся и в настоящее время. К относительным недостаткам нативной аспарагиназы можно отнести короткое время полувыведения, обуславливающее частое введение препарата, а также высокую частоту развития аллергических реакций, характеризующихся широким диапазоном клинических проявлений и их степени тяжести – от крапивницы до анафилактического шока [4]. Помимо аллергии частыми проявлениями токсичности являются панкреатит, нарушения функции печени и свертываемости крови.

Дальнейшая оптимизация терапии L-аспарагиназой в целях уменьшения токсичности при сохранении эффективности являлась одной из целей протокола «Москва–Берлин 2002» (ALL-MB 2002). В рамках этого протокола пациенты стандартного риска рандомизировались в 1 из 2 групп терапии L-аспарагиназой (10 000 и 5 000 МЕ/м²) с дальнейшим проведением сравнительной оценки эффективности и профиля безопасности указанных режимов дозирования. В обеих группах L-аспарагиназа вводилась в фазе консолидации. Результаты сравнения не продемонстрировали статистически значимой разницы в частоте бессобытийной выживаемости (БСВ) между 2 группами дозирования L-аспарагиназы, тогда как была отмечена значимая разница в частоте развития смерти в ремиссии (6,5% и 2,7%; $p = 0,029$ в группах, получавших 10 000 МЕ/м² ($n = 354$) и 5 000 МЕ/м² ($n = 334$) соответственно) [5]. Несмотря в целом на положительные результаты, продемонстрированные в протоколе ALL-MB 2002, ранняя смертность среди всех пациентов оставалась относительно высокой – 4,21%. На

основании полученных данных было сделано предположение, что применение аспарагиназы с первых дней индукции, возможно, сопровождалось бы более ранним достижением ремиссии, улучшением ответа на 8-й и 15-й дни терапии и, как следствие, более ранней реконституцией костного мозга, сокращением длительности аплазии, уменьшением частоты тяжелых инфекций и снижением ранней смертности. Для проверки данной гипотезы было организовано и проведено пилотное исследование с ранним применением конъюгата аспарагиназы с полиэтиленгликолем (ПЭГ) на 3-и сутки индукции ремиссии. Результаты пилотного исследования подтвердили значительное улучшение ответа на терапию на 8, 15 и 36-е сутки индукции в группе с ранним применением ПЭГ-аспарагиназы [6]. Эти результаты стали предпосылкой для нового рандомизированного мультицентрового исследования «Москва–Берлин 2008» (ALL-MB 2008) с ранним применением пэгаспаргазы уже в первые дни индукции.

Пэгаспаргаза представляет собой конъюгат аспарагиназы *E. coli* с ПЭГ. Конъюгация с ПЭГ приводит к снижению протеолиза и уменьшению экскреции препарата почками. Время полувыведения пэгаспаргазы значительно выше по сравнению с таковым у других аспарагиназ. Так, при единичной внутримышечной инъекции препарата пациентам с впервые диагностированным ОЛЛ период полувыведения пэгаспаргазы составил 5,7 сут по сравнению с 1,3 сут у аспарагиназы *E. coli* и 0,65 сут у аспарагиназы Erwinia. Следовательно, пэгаспаргаза требует менее частого введения, что крайне важно, учитывая частые токсические побочные эффекты при применении нативной аспарагиназы, а также, по-видимому, реже вызывает аллергические реакции [7]. Так, в протоколе DFC 91-01 отмечена статистически значимая разница ($p = 0,02$) в частоте аллергических реакций между группой, получавшей пэгаспаргазу, и группой, получавшей нативную аспарагиназу [8].

Пэгаспаргаза в индукции с успехом применялась во многих протоколах лечения ОЛЛ у детей и подростков, в том числе в DFCI 11-001 [9], CCG 1962 [10], CALGB 10403 [11]: долгосрочная БСВ в DFCI 11-001 и CCG 1962 составила 85%, в CALGB 10403 – 60% (по этому протоколу помимо подростков лечение получали молодые взрослые) [7–9].

Особый интерес для нас представляет группа пациентов с ОЛЛ промежуточного риска в силу более неблагоприятного прогноза в отношении как БСВ, так и рецидивов по сравнению с пациентами стандартного риска [12]. В связи с этим предметом данного субанализа протокола ALL-MB 2008 явилась оценка эффективности и профиля безопасности применения пэгаспаргазы в фазу индукции у пациентов с ОЛЛ промежуточного риска.

Первоначально в протоколе ALL-MB 2008 были продемонстрированы значимые различия в минимальной остаточной болезни (МОБ) между пациентами промежуточного риска, рандомизированными в группу пэгаспаргазы на 3-й день индукции, и пациентами, рандомизированными в группу без пэгаспаргазы: частота МОБ-негативной ремиссии в конце индукции составила 76,5% и 54,8% соответственно ($p = 0,001$) [13]. Известно, что наличие МОБ является одним из самых сильных неблагоприятных прогностических факторов и зачастую предиктором будущего клинического рецидива [14–16]. Тем не менее частота МОБ-негативной ремиссии – это лабораторная конечная точка, а первостепенный интерес представляют долгосрочные клинические исходы. В связи с чем предметом данной публикации является анализ влияния ПЭГ-аспарагиназы в ранний период индукции ремиссии на БСВ и кумулятивную частоту рецидивов (КЧР) у пациентов промежуточного риска. Исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование ALL-MB 2008 (NCT01953770) – это многоцентровое рандомизированное исследование, в которое включались дети от 1 года до 18 лет с подтвержденным морфологически, цитохимически и иммунологически ОЛЛ.

Основные критерии исключения: наличие других злокачественных опухолей, тяжелые сопутствующие заболевания (пороки развития, болезни обмена веществ и др.), предшествующая цитостатическая терапия ОЛЛ, лечение в клинике, не принимающей участия в научно-клинической группе «Москва–Берлин».

Исследование проводилось с февраля 2008 г. по ноябрь 2014 г. База данных была заморожена 1 января 2023 г.

У всех пациентов, включенных в исследование, в целях принятия решения о необходимой риск-адаптированной терапии проводилась стратификация в 1 из 3 групп: стандартного, промежуточного и высокого риска. Стратификация на группы риска проводилась при диагностике заболевания, повторно при получении результатов молекулярно-генетического исследования и на 36-й день терапии.

Основные критерии стратификации пациентов по 3 вышеуказанным группам риска указаны в *таблице 1*.

Предметом данного анализа является группа промежуточного риска.

После регистрации и стратификации на группы риска в центральном офисе исследования ALL MB 2008 пациенты рандомизировались в рукава индукционной терапии в соответствии с определенной группой риска. В частности, пациенты промежуточного риска рандомизировались в соотношении 1:1 в 1 из 2 ветвей терапии: ветвь, в которой пациенты получали пэгаспаргазу в дозе 1000 ЕД/м² на 3-й день терапии, и ветвь, в которой пациенты не получали данный препарат. В остальном терапия пациентов промежуточного риска в фазу индукции не отличалась между рукавами рандомизации и включала в себя следующую схему:

- дексаметазон перорально 6 мг/м² с 1-го по 28-й день терапии с последующим уменьшением дозировки до 3 мг/м² в 29–31-й дни, 1,5 мг/м² в 32–34-й дни и 0,75 мг/м² в 35–36-й дни;
- винкристин внутривенно струйно 1,5 мг/м² (максимальная доза 2 мг) на 8, 15, 22, 29 и 36-й дни;
- даунорубицин внутривенно капельно 45 мг/м² за 6 ч на 8-й и 22-й дни терапии;

Таблица 1
Критерии групп риска в протоколе ALL-MB 2008

Table 1
Risk group criteria in the ALL-MB-2008 protocol

Критерии стандартного риска Standard risk criteria	Критерии промежуточного риска Intermediate risk criteria	Критерии высокого риска High risk criteria
Должны соблюдаться все критерии: All the criteria must be met: 1. Инициальный лейкоцитоз < 30 000/мкл Initial WBC count < 30 000/μL 2. Отсутствует инициальное поражение центральной нервной системы (ЦНС) No initial central nervous system (CNS) involvement 3. Размеры селезенки < 4 см Spleen size < 4 cm 4. Отсутствует пре-Т/Т-иммунология No pre-T/T immunophenotype 5. Нет t(4;11) и/или t(9;22) Absence of t(4;11) and/or t(9;22) 6. Ремиссия достигнута к 36-му дню терапии Remission is achieved on Day 36 of treatment	Должны соблюдаться все критерии: All the criteria must be met: 1. Достижение ремиссии к 36-му дню терапии при отсутствии t(4;11) и/или t(9;22) Remission is achieved on Day 36 of treatment in the absence of t(4;11) and/or t(9;22) ИЛИ OR 2. В-линейный иммунофенотип и как минимум одно из следующих условий: инициальный лейкоцитоз < 100 000/мкл, но $\geq$ 30 000/мкл; размер селезенки $\geq$ 4 см; инициальное поражение ЦНС B-lineage immunophenotype and at least one of the following criteria: initial WBC count < 100 000/μL, but $\geq$ 30 000/μL; spleen size $\geq$ 4 cm; initial CNS involvement 3. Пре-Т/Т-иммунология Pre-T/T immunophenotype	Должен соблюдаться хотя бы один из следующих критериев: At least one of the following criteria must be met: 1. Наличие t(4;11) The presence of t(4;11) 2. Наличие t(9;22) The presence of t(9;22) 3. Инициальный лейкоцитоз $\geq$ 100 000/мкл при В-линейной иммунологии Initial WBC count $\geq$ 100 000/μL in B-lineage immunophenotype 4. Отсутствие ремиссии на 36-й день терапии No remission on Day 36 of treatment

• метотрексат/цитарабин/преднизолон интратекально в 0/1, 8, 15, 22, 29 и 36-й дни лечения.

Интратекальная терапия группы промежуточного риска в основном соответствовала таковой для группы стандартного риска, но использовались другие дозы цитарабина для интратекального введения.

В случае достижения полной ремиссии на 36-й день пациенты получали консолидацию и поддерживающую терапию согласно протоколу ALL-MB 2008.

Эффективность терапии оценивалась по 2 конечным точкам:

1) БСВ у пациентов промежуточного риска, получивших ПЭГ-аспарагиназу в дозе 1000 МЕ/м² на 3-й день фазы индукции ремиссии по сравнению с пациентами, не получившими таковой;

2) КЧР заболевания у пациентов промежуточного риска, получивших ПЭГ-аспарагиназу в дозе 1000 МЕ/м² на 3-й день фазы индукции ремиссии по сравнению с пациентами, не получившими ее.

При оценке БСВ отдельными событиями считались смерть в индукции, смерть в ремиссии, рецидив, вторая опухоль, рефрактерность к терапии (non-responder). Критериями достижения полной ремиссии являлись следующие: а) наличие $\leq 5\%$ бластов в костном мозге при нормальной или немного сниженной клеточности; б) отсутствие экстрамедуллярного поражения; в) отсутствие при терапевтической люмбальной пункции на 29-й день лейкозных клеток в ликворе в соответствии с протоколом.

Статистический анализ

БСВ оценивалась по методу Каплана–Майера. Для сравнения кривых выживаемости использовали непараметрический критерий log-rank. Выживаемость рассчитывалась от даты диагностики ОЛЛ до даты наступления неблагоприятного события или даты последнего контакта с пациентом. У пациентов, не достигших ремиссии, датой наступления события считалась дата постановки диагноза ОЛЛ. При сравнении групп пациентов по категориальным признакам

использовали критерий χ^2 или критерий Фишера. Различия между сравниваемыми параметрами считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Всего в протокол были включены 3466 пациентов, из них 1470 промежуточного риска. Иммунофенотип бластов, хромосомные аномалии и наличие бластов в периферической крови определялись всегда, когда это было возможно ($n = 3423$). Подавляющее большинство пациентов как в общей популяции, так и в группе промежуточного риска были младше 10 лет, относились к группам стандартного и промежуточного риска и имели В-линейный иммунофенотип лейкоэмических клеток.

Рандомизация на ПЭГ-аспарагиназу в индукции (ПЭГ+) либо ее отсутствие (ПЭГ-) была возможна только в медицинских центрах, имеющих доступ к ней в период лечения пациента. Общее число таких больных во всех медицинских центрах составило 1051, родители либо законные представители 150 из них отказались от рандомизации по тем или иным причинам. Таким образом, рандомизирован был 901 пациент (456 пациентов в группе ПЭГ+ и 445 пациентов в группе ПЭГ-) (рисунк 1).

Инициальные характеристики рандомизированных пациентов и ответ на терапию на 15-е сутки индукции ремиссии представлены в таблице 2. Видно, что никаких различий между 2 группами рандомизированных пациентов не обнаружено. В обеих группах с одинаковой частотой преобладали мальчики, пациенты в возрасте младше 10 лет, в 2/3 случаев селезенка была ≥ 4 см. Инициальный лейкоцитоз более $50 \times 10^9/\text{л}$ был зарегистрирован у $\sim 30\%$ пациентов. В-линейный иммунофенотип был обнаружен в $\sim 80\%$ случаев в обеих группах.

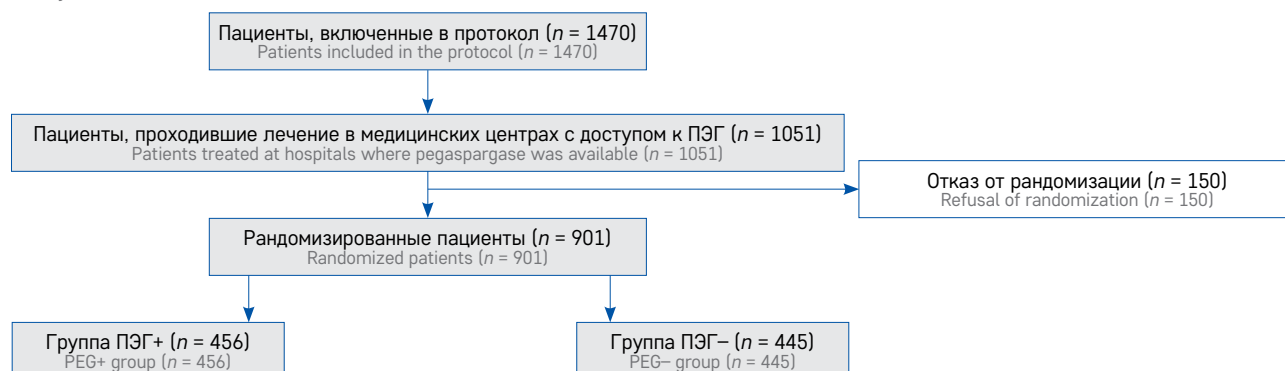
Все пациенты группы промежуточного риска ($n = 1470$) получили терапию согласно протоколу. В общей популяции пациентов промежуточного риска ($n = 1470$) БСВ составила 79% (95% довери-

Рисунок 1

Схема исследования и результаты рандомизации

Figure 1

Study flow chart and the results of randomization



тельный интервал (ДИ) 78–80), 1112 пациентов на момент анализа данных находились в ремиссии. КЧР в группе промежуточного риска составила 12,1% (95% ДИ 11,3–13,1), или 178 рецидивов. Среди рецидивов преобладали изолированные костномозговые. Вторичные злокачественные новообразования были диагностированы у 0,5% пациентов промежуточного риска ($n = 8$), ранняя летальность – у 3,1% ($n = 46$), летальность в ремиссии – у 5% ($n = 74$).

Результаты лечения в зависимости от рукава рандомизации представлены в *таблице 3* и на *рисунке 2*. Среди рецидивов преобладали изолированные костномозговые. Вторичные злокачественные новообразования были диагностированы у 0,7% ($n = 6$) пациентов промежуточного риска, ранняя летальность – у 3,1% ($n = 28$), летальность в ремиссии – у 3,8% ($n = 34$).

Не было обнаружено различий между группами по уровню ранней летальности, достижения ремиссии, а также летальности от терапии в полной ремиссии. Однако количество рецидивов в группе ПЭГ– оказалось достоверно больше, чем таковое в группе ПЭГ+. При анализе рецидивов в зависимости от локали-

зации было обнаружено, что число изолированных костномозговых рецидивов было более чем в 2 раза больше в группе ПЭГ– по сравнению с таковым в группе ПЭГ+. В то же время никаких различий по числу экстрамедуллярных рецидивов между группами обнаружено не было.

Кривые БСВ и КЧР в группах ПЭГ– и ПЭГ+ представлены на *рисунке 2*. Различий по БСВ для всех рандомизированных больных между группами обнаружено не было, и она составила $80 \pm 2\%$ и $82 \pm 2\%$ ($p = 0,24$) соответственно. В то же время были обнаружены достоверные различия по КЧР между 2 группами: она оказалась достоверно выше в группе ПЭГ– по сравнению с таковой в группе ПЭГ+ ($13,1 \pm 1,6\%$ против $8,3 \pm 1,3\%$; $p = 0,02$) (*рисунок 2А*). Однофакторный анализ обнаружил еще ряд существенных различий. При анализе БСВ и КЧР в зависимости от иммунофенотипа оказалось, что у больных с В-линейным ОЛЛ в группе ПЭГ– БСВ оказалась достоверно ниже, чем таковая у пациентов в группе ПЭГ+, составив соответственно $79 \pm 2\%$ и $85 \pm 2\%$ ($p = 0,02$), а КЧР в группе пациентов ПЭГ– была в 2 раза выше, чем таковая в группе ПЭГ+ ($13,3 \pm 1,8\%$

Таблица 2

Инициальные характеристики пациентов

Table 2

Initial patient characteristics

Параметр Parameter		ПЭГ– PEG–		ПЭГ+ PEG+		p
		n	%	n	%	
Всего Total		445	100,0	456	100,0	
Пол Sex	Мужской Male	256	57,5	253	55,5	0,54
	Женский Female	189	42,5	203	44,5	
Возраст, годы Age, years	< 10	359	80,7	373	81,8	0,67
	≥ 10	86	19,3	83	18,2	
Селезенка, см Spleen, cm	< 4	140	31,5	136	29,8	0,59
	≥ 4	305	68,5	320	70,2	
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$ WBC count, $\times 10^9/\text{L}$	< 50	311	69,9	320	70,2	0,92
	≥ 50	134	30,1	136	29,8	
Иммунофенотип Immunophenotype	Пре-B Pre-B	347	78,0	365	80,0	0,45
	T	93	20,90	88	19,30	0,5488
	Неизвестен Unknown	5	1,12	3	0,66	0,4562
Вовлечение ЦНС CNS involvement	Нет No	422	94,83	433	94,96	0,9322
	Да Yes	23	5,17	18	3,95	0,3792
	Неизвестно Unknown	0	0,00	3	0,66	0,0865
Хромосомные аномалии Chromosomal abnormalities	t(12;21)	51	11,46	41	8,99	0,2209
	t(1;19)	10	2,25	20	4,39	0,0736
	t(11;19)	1	0,22	2	0,44	0,5774
	Неизвестно Unknown	45	10,11	40	8,77	0,4913
Бласты в костном мозге на 15-й день, % Blast cells in the bone marrow of Day 15, %	< 10	336	75,51	391	85,75	< 0,0001
	≥ 10 < 30	57	12,81	33	7,24	0,0052
	≥ 30	38	8,54	17	3,73	0,0025
	Неизвестно Unknown	14	3,15	15	3,29	0,9029

против $6,0 \pm 1,3\%$; $p = 0,0007$) (рисунок 2Б). Дополнительный анализ показал достоверные различия между группами ПЭГ– и ПЭГ+ пациентов с В-линейным ОЛЛ в возрастных группах младше и старше 10 лет, причем наиболее разительные отличия были получены в группе старше 10 лет, где БСВ для пациентов группы ПЭГ– составила всего $58 \pm 7\%$ против $75 \pm 6\%$ в группе ПЭГ+ ($p = 0,05$), а количество рецидивов среди подростков с В-линейным ОЛЛ в группе ПЭГ– оказалось более чем в 2 раза больше, чем таковое в группе ПЭГ+ (рисунок 2В, Г). Различий по БСВ и КЧР между группами ПЭГ– и ПЭГ+ пациентов с Т-клеточным вариантом лейкемии обнаружено не было.

Реакций гиперчувствительности на пэгаспаргазу в индукции и иных побочных эффектов, связанных с ее введением, выявлено не было.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эффективность комбинированных режимов химиотерапии, включающих ПЭГ-аспарагиназу, у пациентов детского возраста с впервые диагностированным ОЛЛ подробно изучалась в ряде педиатрических протоколов, в том числе в CCG 1962, DFCI 05-001, UKALL 2003, UKALL 2011 и NOPHO 2008. Трех- или 5-летняя БСВ независимо от риска по результатам этих исследований составляла 83–94% [9, 17–19]. В CCG 1962 и DFCI 05-001

проводилось прямое сравнение пэгаспаргазы и нативной аспарагиназы *E. coli*: оба препарата показали сходную эффективность в отношении БСВ (CCG 1962: 3-летняя БСВ 83% и 79% для пэгаспаргазы и нативной аспарагиназы соответственно; DFCI 05-001: 5-летняя БСВ 90% и 89% соответственно) [9, 15]. В обоих исследованиях БСВ была вторичной конечной точкой, и, следовательно, мощность исследований не рассчитывалась для достижения значимых различий в БСВ между группами пациентов. В исследованиях CCG 1962 и DFCI 05-001 пэгаспаргаза вводилась в стандартной дозе 2500 Е/м². При этом в 2 других крупных педиатрических протоколах – UKALL 2003 и NOPHO 2008 – в целях уменьшения токсичности терапии пэгаспаргаза применялась в сниженной дозе 1000 Е/м². В протоколе NOPHO 2008 оценивалась сывороточная активность аспарагиназы, в качестве порога достижения деплеции аспарагина было принято стандартное значение 100 МЕ/л. Из 614 пациентов, у которых оценивалась аспарагиназная активность, у 580 (94,5%) была достигнута деплеция аспарагина. БСВ составила 92,2% (95% ДИ 88,6–95,8) и 90,8% (95% ДИ 87,0–94,6) в зависимости от числа инъекций пэгаспаргазы. В протоколах UKALL 2003 и UKALL 2011, где пэгаспаргаза также применялась в дозе 1000 Е/м², тоже оценивалась сывороточная активность аспарагиназы с тем же пороговым значением. В объединенном анализе протоколов UKALL 2003 и UKALL 2011 процент паци-

Таблица 3
Исходы терапии в зависимости от рукава рандомизации

Table 3
Treatment outcomes according to randomization groups

Параметр Parameter		ПЭГ– PEG–		ПЭГ+ PEG+		p
		n	%	n	%	
Всего Total		445	100,00	456	100,00	
Ранняя летальность Early mortality		12	2,70	16	3,51	0,4824
Полная ремиссия Complete remission		433	97,30	440	96,49	0,4824
Рецидивы Relapses		58	13,03	37	8,11	0,0162
Локализация Site	Костный мозг Bone marrow	38	8,54	17	3,73	0,0025
	ЦНС CNS	3	0,67	5	1,10	0,4992
	Яички Testicles	2	0,45	3	0,66	0,6736
	Костный мозг и ЦНС Bone marrow and CNS	8	1,80	7	1,54	0,758
	Костный мозг и яички Bone marrow and testicles	4	0,90	4	0,88	0,9723
	Другая Other	3	0,67	1	0,22	0,3045
Вторичные злокачественные новообразования Secondary malignancies		2	0,45	4	0,88	0,4299
Летальность в полной ремиссии Mortality in complete remission		16	3,60	18	3,95	0,7816
Потеря из-под наблюдения Loss to follow-up		14	3,15	21	4,61	0,2571
Продолжающаяся ремиссия Continuous remission		343	77,08	360	78,95	0,4982

Рисунок 2

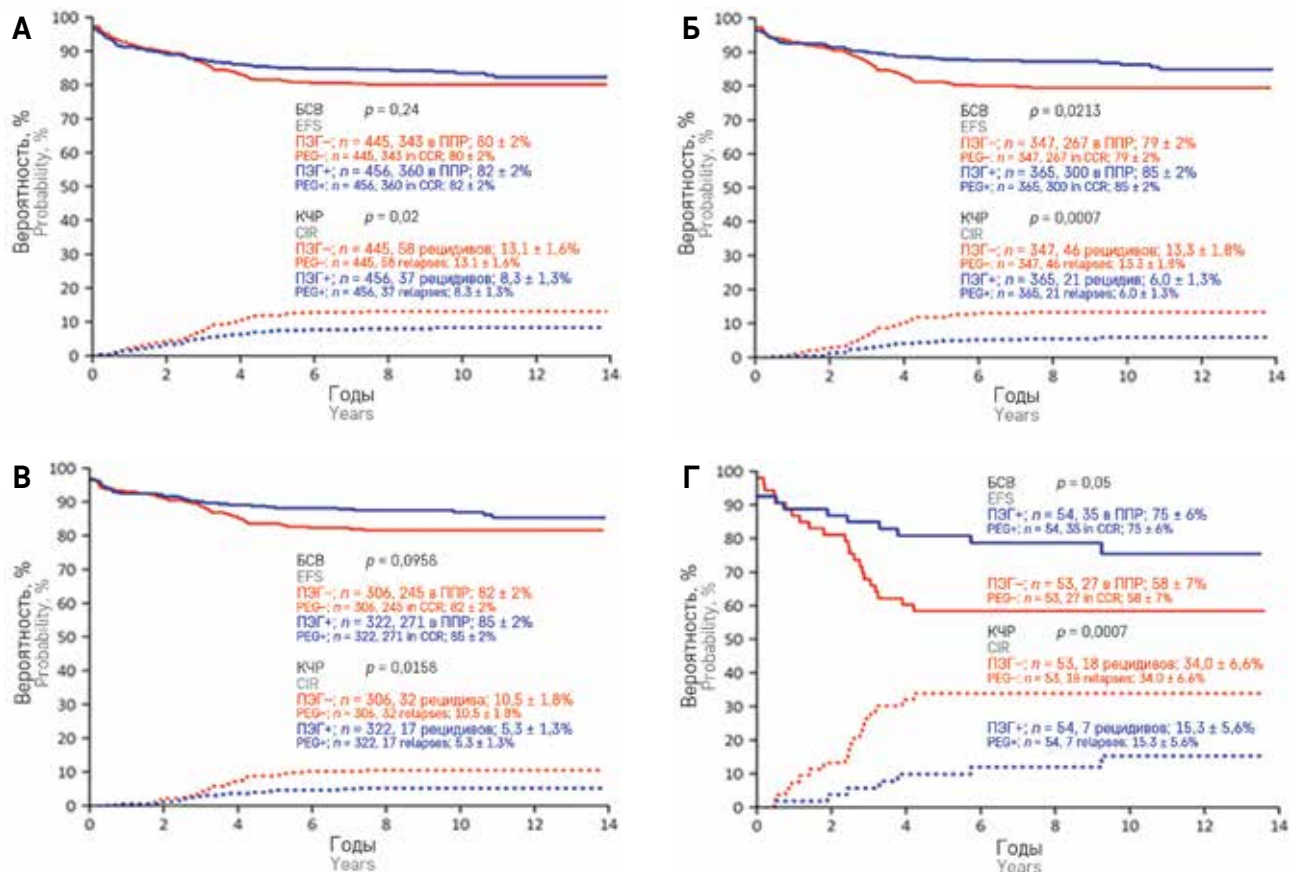
БСВ и КЧР в группах ПЭГ– и ПЭГ+

А – все рандомизированные пациенты ($n = 901$); Б – все больные с В-линейным вариантом ОЛЛ; В – больные с В-линейным вариантом ОЛЛ младше 10 лет; Г – больные с В-линейным вариантом ОЛЛ старше 10 лет. ППР – полная продолжительная ремиссия

Figure 2

Event-free survival (EFS) and the cumulative incidence of relapse (CIR) in the PEG– and PEG+ groups

А – all randomized patients ($n = 901$); Б – all patients with B-lineage ALL; В – patients with B-lineage ALL below 10 years old; Г – patients with B-lineage ALL above 10 years old. CCR – continuous complete remission



ентов, не достигших порогового значения аспарагиназной активности в индукции на 4-й день, составил 15% [20]. При этом 5-летняя БСВ составила 94,4% (95% ДИ 93,1–95,6) и 83,6% (95% ДИ 81,4–85,5) в зависимости от наличия МОБ в конце индукции [21]. Таким образом, есть основания полагать, что снижение дозы пэгаспаргазы до 1000 Е/м² не приводит к снижению степени деплеции аспарагина сыворотки и ухудшению клинических исходов при меньшей токсичности. Большая безопасность меньших доз пэгаспаргазы была продемонстрирована у взрослых пациентов с ОЛЛ: меньшая частота проявлений токсичности III и IV степени наблюдалась у пациентов, получавших пэгаспаргазу в дозе ≤ 1000 МЕ/л по сравнению с группой со стандартными дозами (> 1000 МЕ/л) ($p = 0,02$) при сохранении терапевтических уровней аспарагиназы. Сопоставимая активность пэгаспаргазы в дозе 1000 МЕ/л при меньшей токсичности стала предпосылкой к использованию препарата в этой дозе в протоколе ALL-MB 2008 [21].

В нашем исследовании КЧР в общей популяции пациентов промежуточного риска, получивших лечение по ALL-MB 2008, составила 12,1% (95% ДИ 11,3–13,1), что сопоставимо с результатами международных педиатрических протоколов: например, частота рецидивов в протоколе ALL-BFM 95 в группе промежуточного риска составила 16,8% (рецидивировали 197/1157 пациентов) [22]. В то же время следует отметить, что критерии промежуточного риска в нашем протоколе и в протоколе ALL-BFM 95 различались (последний не учитывал размер селезенки и инициальное поражение ЦНС, при этом нижняя граница лейкоцитоза для промежуточного риска – 20 000/мкл, а возраст на момент диагноза – младше 1 года либо старше 6 лет), что не позволяет производить прямое сравнение результатов этих протоколов. Полученные в нашем исследовании статистически значимые различия в КЧР между группами рандомизации (8,3% против 13,2%; $p = 0,02$) соотносятся с полученными ранее данными о большей частоте МОБ-негативной ремиссии в группе введения пэгас-

паргазы в индукции. Тем не менее значимых различий в БСВ между группами выявлено не было: $82 \pm 2\%$ в группе ПЭГ+ и $80 \pm 2\%$ в группе ПЭГ– ($p = 0,24$). При этом протокол ALL BFM 95 показал сходную с нашими результатами выживаемость в группе промежуточного риска на фоне терапии нативной аспарагиназой в индукции (6-летняя БСВ составила $79,7 \pm 1,2\%$) [22]. Учитывая, что участие в рандомизированном исследовании того или иного медицинского центра зависело от доступа к ПЭГ-аспарагиназе, возможно, наше исследование не обладало мощностью, необходимой для обнаружения значимой разницы в БСВ между группами. Тем не менее при проведении однофакторного анализа были получены достоверные различия в БСВ среди больных с В-линейным вариантом ОЛЛ (рисунки 2Б). Причем наиболее разительные отличия в пользу группы ПЭГ+ были получены у подростков с В-линейным ОЛЛ (рисунки 2Г). Это особенно важно, так как у подростков результаты лечения всегда были хуже, чем у детей младшего возраста [11, 23]. Отсутствие различий среди больных с Т-клеточным вариантом лейкемии может быть связано с его значительной гетерогенностью. Однако такой возможности в национальном масштабе в период проведения исследования ALL-MB 2008, как более тонкое и точное разделение больных на подгруппы T1, T2, T3 и T4, а также выделение нового варианта ETP, не было.

Ранняя летальность в общей популяции в нашем исследовании, независимо от риска, составила 2,5%. Это ниже чем в ALL-MB 2002 (3,93%), но все же несколько выше, чем в результатах протоколов западных стран: в одном из самых крупных исследований долгосрочных исходов ОЛЛ у детей в США частота несвязанной с рецидивом/прогрессией летальности (т. е. ранняя летальность и летальность в ремиссии) составила 1,57% для пациентов, получавших лечение после 2000 г. [24]. При этом необходимо отметить, что следует избегать прямых сравнений результатов разных протоколов на разных популяциях при существенных различиях в сопутствующей терапии и организации оказания медицинской помощи в разных странах. В то же время очевидно, что дальнейшее уменьшение токсичности терапии ОЛЛ и снижение летальности возможны только при условии улучшения сопроводительной терапии и обеспечения своевременной госпитализации больных детей в специализированные центры.

В нашем исследовании в индукции не было отмечено ни одного случая клинически значимой гиперчувствительности в ответ на введение ПЭГ-аспарагиназы. По литературным данным, частота реакций гиперчувствительности в ответ на введение ПЭГ-аспарагиназы колеблется в широких пределах – от 0,4 до 41% [25–30]. Это может объясняться сово-

купностью различных причин: используемой дозой, путем введения препарата, характеристиками пациентов, принятой системой классификации реакций гиперчувствительности и особенностями репортирования нежелательных явлений в том или ином медицинском центре. При всех этих особенностях вероятность развития реакции гиперчувствительности при введении пэгаспаргазы, как и аспарагиназа в целом, повышается при увеличении числа введений препарата: в одном из анализов, проведенном на 16 534 пациентах в протоколах COG, отношение шансов возникновения клинически значимой реакции гиперчувствительности для пациентов, получивших 3 введения ПЭГ-аспарагиназы и более, и пациентов, получивших 2 введения (контроль), составило 13,6 ($p < 0,0001$) [20]. Кроме того, частота реакций гиперчувствительности при применении пэгаспаргазы в индукции, по данным недавнего метаанализа, проведенного L. Brigita и соавт., значимо меньше по сравнению с ее применением в постиндукции: 2% (95% ДИ 1–3) против 8% (95% ДИ 5–11%) [31]. Эта же закономерность обнаружена в обсуждаемых выше протоколах UKALL 2003 и UKALL 2011: явления гиперчувствительности чаще наблюдались в постиндукции. Так, в подавляющем большинстве случаев (15 (94%) из 16 для UKALL 2003 и 37 (90) из 41 для UKALL 2011) гиперчувствительность регистрировалась при применении режима С, включавшего 8 дополнительных введений пэгаспаргазы в постиндукции, при этом 13 (87%) из 15 и 18 (82%) из 22 проявлений гиперчувствительности для UKALL 2003 и UKALL 2011 соответственно зарегистрированы именно в постиндукции [18]. Не исключено, что доза в 1000 Е/м^2 и, соответственно, меньшая по сравнению с 2500 Е/м^2 кумулятивная доза тоже способствовали уменьшению риска гиперчувствительности. Учитывая, что ПЭГ-аспарагиназа в нашем исследовании вводилась однократно в индукции в дозе 1000 Е/м^2 , отсутствие реакций гиперчувствительности представляется вполне закономерным.

В настоящем исследовании имелись ограничения, главное из которых – зависимость участия того или иного медицинского центра от доступности пэгаспаргазы в период включения пациентов. Таким образом, ряд клиник оказались исключенными из исследования по экономическим причинам, что потенциально могло повлиять на результаты. Кроме того, наше исследование – открытое, что также увеличивает риск систематических ошибок. Однако это не уменьшает значимость его результатов, так как исходя из анализа находящейся в открытом доступе литературы, это первое рандомизированное многоцентровое исследование, в котором ПЭГ-аспарагиназа сравнивалась с ее отсутствием в индукции и которое показало положительный результат в отношении числа

рецидивов у пациентов с ОЛЛ промежуточного риска, а сам протокол стал стандартом ведения педиатрической популяции с ОЛЛ в России.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, наше исследование продемонстрировало, что разовое введение пэгаспаргазы в дозе 1000 МЕ/л в индукции уменьшало частоту клинических рецидивов у детей с ОЛЛ промежуточного риска и не сопровождалось реакциями гиперчувствительности. По результатам описанного исследования в протокол ALL-MB 2015 было внедрено использование пэгаспаргазы на 3-й день индукции, что в настоящий момент рутинно используется у подавляющего большинства пациентов с ОЛЛ детского и подросткового возраста в России.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

Karachunskiy A.I. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9300-198X>
Lagoiko S.N. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3793-104X>
Roumiantseva Yu.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9670-3728>
Zharikova L.I. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1105-8676>
Myakova N.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4779-1896>
Khachatryan L.A. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7265-0414>
Litvinov D.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7461-0050>
Popov A.M. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0889-6986>
Aleynikova O.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0143-1921>
Novichkova G.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2322-5734>

Литература / References

- Karachunskiy A., Herold R., von Stackelberg A., Miakova N., Timakow 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.
- Румянцева Ю.В., Карачунский А.И. Оптимизация терапии острого лимфобластного лейкоза у детей в России и Белоруссии: стратегия Москва–Берлин. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2007; 6 (4): 13–22. [Rumyantseva Yu.V., Karachunskiy A.I. Optimization of treatment for children with acute lymphoblastic leukemia in Russia and Belarus: Moscow–Berlin treatment strategy. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology* 2007; 6 (4): 13–22. (In Russ.)].
- Heo Y.-A., Syed Y.Y., Keam S.J. Pegaspargase: A Review in Acute Lymphoblastic Leukaemia. *Drugs* 2019; 79 (7): 767–77.
- Woods D., Winchester K., Towerman A., Gettinger K., Carey C., Timmermann K., et al. From the Children's Oncology Group: evidence-based recommendations for PEG-asparaginase nurse monitoring, hypersensitivity reaction management, and patient/family education. *J Pediatr Oncol Nurs* 2017; 34 (6): 387–96.
- Karachunskiy A., Tallen G., Roumiantseva J., Lagoiko S., Chervova A., von Stackelberg A., et al. Reduced vs. standard dose native *E. coli*-asparaginase therapy in childhood acute lymphoblastic leukemia: long-term results of the randomized trial Moscow–Berlin 2002. *J Cancer Res Clin Oncol* 2019; 145 (4): 1001–12.
- Фукс О.Ю., Кондратчик К.Л., Мякова Н.В., Карачунский А.И. Ранний ответ на терапию при использовании ПЭГ-аспарагиназы в циторедуктивной фазе лечения острого лимфобластного лейкоза. Гематология и трансфузиология 2007; 52 (6): 22–6. [Fuks O.Yu., Kondratich K.L., Myakova N.V., Karachunskiy A.I. Early response to treatment of acute lymphoblastic leukemia with PEG asparaginase administered during a cytoreductive phase. *Hematology and transfusiology* 2007; 52 (6): 22–6. (In Russ.)].
- Kamisaki Y., Wada H., Yagura T., Matsushima A., Inada Y. Reduction in immunogenicity and clearance rate of *Escherichia coli* L-asparaginase by modification with monomethoxy-polyethylene glycol. *J Pharmacol Exp Ther* 1981; 216 (2): 410–4.
- Silverman L.B., Gelber R.D., Dalton V.K., Asselin B.L., Barr R.D., Clavell L.A., et al. Improved outcome for children with acute lymphoblastic leukemia: results of Dana–Farber Consortium Protocol 91-01. *Blood* 2001; 97 (5): 1211–8. DOI: 10.1182/blood.v97.5.1211
- Vrooman L., Blonquist T., Supko J.G., Supko J.G., Hunt S.K., Cronholm S.M., et al. Efficacy and toxicity of pegaspargase and calaspargase pegol in childhood acute lymphoblastic leukemia/lymphoma: Results of DFCI 11-001. *J Clin Oncol* 2021; 39 (31): 3496–505.
- Avramis V.I., Sencer S., Periclou A.P., Sather H., Bostrom B.C., Cohen L.J., et al. A randomized comparison of native *Escherichia coli* asparaginase and polyethylene glycol conjugated asparaginase for treatment of children with newly diagnosed standard-risk acute lymphoblastic leukemia: a Children's Cancer Group study. *Blood* 2002; 99 (6): 1986–94.
- Stock W., Luger S.M., Advani A.S., Yin J., Harvey R.C., Mullighan C.G., et al. A pediatric regimen for older adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia: results of CALGB 10403. *Blood* 2019; 133 (14): 1548–59.
- Bartram J., O'Connor D., Enshaei A., Moorman A.V., Harrison C., Wade R., et al. Long Term Overall Survival of Greater Than 98% in Childhood ALL Patients with Good Risk Features and Low Risk MRD: Results from a Large Multi-Center Randomized Controlled

- Trial, UKALL 2003, ASH 2015, Oral session. [Electronic resource] URL: <https://ash.confex.com/ash/2015/webprogramscheduler/Paper84403.html> (accessed 06.02.2025).
13. Popov A., Bydanov O., Roumiantseva J., et al. Peg-Asparaginase Administration on Day 3 of Remission Induction Accelerates MRD Response in Children with B-Cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia. *Blood* 2017; 130 (Suppl 1): 3983.
 14. Zhou J., Goldwasser M.A., Li A., Dahlberg S.E., Neuberg D., Wang H., et al. Quantitative analysis of minimal residual disease predicts relapse in children with B-lineage acute lymphoblastic leukemia in DFCI ALL Consortium Protocol 95-01. *Blood* 2007; 110 (5): 1607–11.
 15. Borowitz M.J., Devidas M., Hunger S.P., Bowman W.P., Carroll A.J., Carroll W.L., et al. Clinical significance of minimal residual disease in childhood acute lymphoblastic leukemia and its relationship to other prognostic factors: a Children's Oncology Group study. *Blood* 2008; 111 (12): 5477–85.
 16. Basso G., Veltroni M., Valsecchi M.G., Dworzak M.N., Ratei R., Silvestri D., et al. Risk of relapse of childhood acute lymphoblastic leukemia is predicted by flow cytometric measurement of residual disease on day 15 bone marrow. *J Clin Oncol* 2009; 27 (31): 5168–74.
 17. Place A.E., Stevenson K.E., Vrooman L.M., Harris M.H., Hunt S.K., O'Brien J.E., et al. Intravenous pegylated asparaginase versus intramuscular native *Escherichia coli* L-asparaginase in newly diagnosed childhood acute lymphoblastic leukaemia (DFCI 05-001): a randomised, open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015; 16 (16): 1677–90. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00363-0
 18. Vora A., Goulden N., Wade R., Mitchell C., Hancock J., Hough R., et al. Treatment reduction for children and young adults with low-risk acute lymphoblastic leukaemia defined by minimal residual disease (UKALL 2003): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2013; 14 (3): 199–209. DOI: 10.1016/S1470-2045(12)70600-9
 19. Albertsen B.K., Grell K., Abrahamson J., Lund B., Vettenranta K., Jónsson Ó.G., et al. Intermittent Versus Continuous PEG-Asparaginase to Reduce Asparaginase-Associated Toxicities: A NOPHO ALL2008 Randomized Study. *J Clin Oncol* 2019; 37 (19): 1638–46. DOI: 10.1200/JCO.18.01877
 20. Sidhu J., Masurekar A.N., Gogoi M.P., Fong C., Ioannou T., Lodhi T., et al. Activity and toxicity of intramuscular 1000 iu/m² polyethylene glycol-*E. coli* L-asparaginase in the UKALL 2003 and UKALL 2011 clinical trials. *Br J Haematol* 2022; 198: 142–50.
 21. Derman B.A., Streck M., Wynne J., Christ T.N., Curran E., Stock W., Knoebel R.W. Efficacy and toxicity of reduced vs. standard dose pegylated asparaginase in adults with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Lymphoma* 2020; 61 (3): 614–22.
 22. Möricke A., Reiter A., Zimmermann M., Gadner H., Stanulla M., Dördelmann M., et al. Risk-adjusted therapy of acute lymphoblastic leukemia can decrease treatment burden and improve survival: treatment results of 2169 unselected pediatric and adolescent patients enrolled in the trial ALL-BFM 95. *Blood* 2008; 111: 4477–89.
 23. Карачунский А.И., Бурштейн Е.С., Варфоломеева С.Р., Тимаков А.М. Промежуточный анализ мультицентрового исследования ALL-MB 91 и ALL-BPM 90: результаты терапии подростков с ОЛЛ. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2002; 2: 24–9. [Karachunskiy A.I., Burshtein E.S., Varfolomeeva S.R., Timakov A.M. An interim analysis of the ALL-MB 91 and ALL-BPM 90 studies: treatment results in adolescents with ALL. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology* 2002; 2: 24–9. (In Russ.)].
 24. Hunger S.P., Lu X., Devidas M., Camitta B.M., Gaynon P.S., Winick N.J., et al. Improved survival for children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia between 1990 and 2005: a report from the children's oncology group. *J Clin Oncol* 2012; 30 (14): 1663–9. DOI: 10.1200/JCO.2011.37.8018
 25. Woo M.H., Hak L.J., Storm M.C., Evans W.E., Sandlund J.T., Rivera G.K., et al. Hypersensitivity or development of antibodies to asparaginase does not impact treatment outcome of childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2000; 18: 1525–32.
 26. Zalewska-Szewczyk B., Andrzejewski W., Mlynarski W., Jedrychowska-Dańska K., Witas H., Bodalski J. The anti-asparagines antibodies correlate with L-asparagines activity and may affect clinical outcome of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Lymphoma* 2007; 48: 931–6.
 27. Raetz E.A., Salzer W.L. Tolerability and efficacy of L-asparaginase therapy in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol* 2010; 32: 554–63.
 28. Liu C., Kawedia J.D., Cheng C., Pei D., Fernandez C.A., Cai X., et al. Clinical utility and implications of asparaginase antibodies in acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2012; 26: 2303–9.
 29. Nachman J.B., Sather H.N., Senses M.G., Trigg M.E., Cherlow J.M., Lukens J.N., et al. Augmented post-induction therapy for children with high-risk acute lymphoblastic leukemia and a slow response to initial therapy. *N Engl J Med* 1998; 338: 1663–71.
 30. Burke M.J., Devidas M., Maloney K., Angiolillo A., Schore R., Dunsmore K., et al. Severe pegasparaginase hypersensitivity reaction rates (grade ≥ 3) with intravenous infusion vs intramuscular injection: analysis of 54,280 doses administered to 16,534 patients on children's oncology group (COG) clinical trials. *Leuk Lymphoma* 2018; 59 (7): 1624–33.
 31. Brigitha L., Fiocco M., Pieters R., Klug Albertsen B., Escherich G., Lopez-Lopez E., et al. A Meta-Analysis of Hypersensitivity to Pegylated *Escherichia coli* Asparaginase Used As First-Line Treatment in Contemporary Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia Protocols. *Blood* 2021; 138 (Suppl 1): 2308.