

Г.А. АЛЕСКЕРОВА, НИИ детской онкологии и гематологии Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина  
Минздрава России, Москва

# ЛЕЧЕНИЕ ОСТРОГО ЛИМФОБЛАСТНОГО ЛЕЙКОЗА У ДЕТЕЙ

## ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

В статье представлены основные этапы совершенствования программ лечения острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) у детей от монотерапии преднизолоном и 6-меркаптотурином до современных многокомпонентных риск-адаптированных протоколов полихимиотерапии. Отдельное внимание уделено анализу факторов риска, которые менялись по мере расширения представлений о молекулярно-биологических особенностях ОЛЛ. Только детальный анализ клинических и иммунобиологических характеристик ОЛЛ позволил разработать современные высокоеффективные программы лечения, позволяющие получить выздоровления более чем у 80% больных.

**Ключевые слова:**  
острый лимфобластный лейкоз  
лечение, дети

Острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) является не только наиболее частым онкологическим заболеванием у детей, на долю которого приходится 25% от всех злокачественных опухолей и 64,2% от всех гемобластозов, но и вариантом гемобластоза, при котором были получены первые успехи в терапии и излечении больных [1–3]. Наиболее часто ОЛЛ болеют лица мужского пола в возрасте 2–5 лет. Показано, что ОЛЛ достоверно чаще встречается при синдроме Дауна, нейрофиброматозе I типа, синдроме Блума, Швахмана – Даймонда, Ниймеген, атаксии–телеангидракции [4].

Основной целью терапии ОЛЛ является эрадикация опухолевого клона и восстановление нормального кроветворения. Выявление противолейкозной активности лекарственных препаратов происходило в результате исследований *in vitro* и *in vivo*. Так, Eliot и Hitchings показали, что лекарственные препараты из группы тиопуринов проявляли противолейкозную активность на мышиных моделях опухоли, а в 1952 г. Burchenal с соавт. продемонстрировали, что 6-меркаптотурин (6-МП) оказался эффективным при лечении острого лейкоза человека [5]. В начале 50-х Pearson и Eliel исследовали свойства кортизона и адренокортикотропного гормона при ОЛЛ у детей и установили их способность вызывать кратковременные ремиссии [6]. Последующие работы, проводимые в 60-80-е гг., существенно обогатили фармакологию целыми классами лекарственных соединений, обладающих противоопухолевым эффектом, появились циклофосфамид, L-аспарагиназа, эпиподофилотоксины, винкристин, антрациклины. Но проводимые исследования убедительно показали, что монотерапия любым из этих препаратов не способна привести к длительным ремиссиям ОЛЛ [7].

Разработка первых программ лечения ОЛЛ у детей в России проводилась в 1970-е гг. под руководством Л.А. Махоновой и С.А. Маяковой, когда было показано, что наибольший эффект в лечении можно достичь, применяя не один, а несколько препаратов, обладающих разнонаправленным действием в отношении опухолевой клетки. Были предложены первые схемы полихимиотерапии ОЛЛ, включавшие 6-МП, винкристин, преднизолон, циклофосфамид, рубомицин и L-аспарагиназу. Предлагаемые комбинации химиопрепаратов позволили получить 2-летнюю выживаемость у 10% больных [1,7,8].

Крайне неудовлетворительные результаты лечения ОЛЛ диктовали необходимость поиска новых терапевтических подходов, и в 70-е гг. XX в. D. Pinkel предложил концепцию «тотальной терапии», в основу которой был положен принцип применения нескольких химиопрепаратов для достижения ремиссии и включения в программу лечения мер, направленных на профилактику нейролейкоза (эндолюмбальное введение химиопрепаратов и лучевая терапия) [9]. Подобный подход существенно повысил результаты лечения ОЛЛ и позволил достичь 5-летней общей выживаемости у 50% больных [9], что стало первым шагом на пути выздоровления детей от ОЛЛ.

**Основной целью терапии ОЛЛ является эрадикация опухолевого клона и восстановление нормального кроветворения**

Изучение режимов, кратности и способов введения цитостатических средств стало основой дальнейшего совершенствования схем полихимиотерапии и прообразом для концепции протокольного лечения ОЛЛ, включающего индукцию ремиссии, консолидацию и поддерживающую терапию.

В программах, разработанных Riehm et al., препараты даунорубицин, винкристин, преднизолон и L-аспарагиназа использовались на этапе индукции ремиссии, а цикло-

фосфамид, цитарabin, 6-МП и метотрексат при проведении консолидирующего этапа терапии (протокол I). 5-летняя бессобытийная выживаемость (БСВ) оказалась 55% [10]. В 1976 г. авторы пролонгировали программу лечения, добавив протокол II. Было показано, что сроки проведения протокола II не влияли на показатели эффективности терапии и оказались одинаковыми при его проведении через 2 мес. или сразу после протокола I [11]. Идеология проведения протокола II заключалась в дальнейшей редукции опухолевого клона, достигнутой при проведении протокола I.

Параллельно с изучением эффективности различных протоколов полихимиотерапии шло исследование клинических особенностей, морфологических, иммунологических и цитогенетических характеристик ОЛЛ. В России большой вклад в изучение биологии и иммунологии опухолевой клетки при ОЛЛ внесли работы Барышникова Ю.В., Ленской Р.В., Булычевой Т.И., Туцицына Н.Н. и др. [12–15]. Полученные данные позволили определить факторы неблагоприятного прогноза ОЛЛ, которые снижают показатели выживаемости больных: возраст младше 1 и старше 10 лет, мужской пол, гиперлейкоцитоз более 50 тыс., поражение ЦНС, тип бластов по FAB-классификации L2-3, Т-клеточный иммунофенотип ОЛЛ, транслокация t(9;22), плохой ответ на преднизолон [13]. Произошло разделение больных на стандартную, среднюю и высокую группы риска. Подобный подход определил программу лечения больных из стандартной и средней групп риска как менее токсичную, сопровождающую в меньшем проценте случаев тяжелыми осложнениями, в то время как при высокой группе риска проводится интенсивная полихимиотерапия, повышающая выживаемость больных при наличии факторов неблагоприятного прогноза.

Изучение кинетики и суточных ритмов биологической активности опухолевой клетки при ОЛЛ позволило с учетом периодов деления и покоя определить режимы введения химиопрепараторов, продемонстрировать, что обязательным условием успешного лечения ОЛЛ является строгое соблюдение временных интервалов терапии [16]. На основании исследований на животных и математических моделей, преимущественно эмпирически, было предложено использовать чередующиеся лекарственные комбинации, обладающие малой перекрестной резистентностью и потенцирующими эффектами, что препятствует восстановлению лейкозных клеток и развитию резистентных клонов [17].

Совершенствование программ терапии с учетом иммунобиологических особенностей ОЛЛ позволило нивелировать неблагоприятное прогностическое влияние таких факторов, как тип бластов по FAB-классификации и Т-клеточный иммунофенотип ОЛЛ [18, 19].

Риск-адаптированная терапия преследовала цель достижения не только максимально высоких непосредственных показателей эффективности терапии в виде повышения частоты полных ремиссий и безрецидивной выживаемости, но и удаленных показателей – общей выживаемости, частоты отсроченных побочных реакций проведенного лечения.

Одним из основных неблагоприятных факторов при ОЛЛ является поражение ЦНС в связи с ограниченным проникновением химиопрепараторов через гематоэнцефалический барьер [4]. Первые попытки профилактики нейролейкоза с использованием лучевой терапии были предприняты в 1973 г. D. Pinkel St. Jude Children's Research Hospital. Была показана эффективность крацио-спинального облучения в суммарной очаговой дозе (СОД) 24Гр для профилактики лейкозного поражения ЦНС [20, 21]. Модификация методов профилактики нейролейкоза шла по пути снижения дозы лучевой терапии и применения метотрексата, цитарабина и преднизолона для интраваскулярного введения. Комбинированная химиолучевая терапия (СОД 18Гр) оказалась не менее эффективной лучевой терапии в СОД 24 Гр, но сопровождалась меньшим числом отдаленных побочных реакций [22, 23].

*Изучение режимов, кратности и способов введения цитостатических средств стало основой дальнейшего совершенствования схем полихимиотерапии и прообразом для концепции протокольного лечения ОЛЛ, включающего индукцию ремиссии, консолидацию и поддерживающую терапию*

Индивидуализация терапии ОЛЛ учитывала не только распределение пациентов на прогностические группы риска, но и изменение доз химиопрепараторов для эндокринального введения с учетом морфофункциональной зрелости ЦНС. Так, в 1978 г. была определена оптимальная доза метотрексата – 12 мг, цитарабина 30 мг и преднизолона 10 мг для детей старше 3 лет. Подобная тактика не только достоверно уменьшила частоту ЦНС-рецидивов, но и снизила нейротоксичные побочные эффекты терапии [1, 23, 24]. Одним из результатов исследовательского протокола CCG-161 стали данные о том, что профилактическое облучение головного мозга для профилактики нейролейкоза также эффективно, как и эндокринальное введение метотрексата у пациентов из группы стандартного риска ОЛЛ [25].

Еще одним принципом успешного лечения ОЛЛ стало положение о необходимости проведения длительной (до 2 лет) поддерживающей терапии, направленной на максимальную редукцию резидуального лейкозного клона. Для этого использовались 6-МП и метотрексат [26].

Следовательно, концепция риск-адаптированной терапии, состоящей из индукции ремиссии, консолидации, ранней интенсификации с обязательным проведением профилактики нейролейкоза и поддерживающей терапией стала основой всех существующих протоколов лечения ОЛЛ у детей.

В 80-е гг. XX в. в отдельных клиниках концентрируется научно-практический материал по эффективности различных схем лечения ОЛЛ у детей, но для максимально полной его оценки и критического анализа стала очевидной необходимость организации мультицентровых исследований и международных научных групп, которые бы

позволили не только обобщить данные клиник, но и определить стратегические пути дальнейшего совершенствования программ терапии ОЛЛ у детей. Одной из первых подобных групп стало объединение специалистов клиник Берлина, Франкфурта и Мюнстера (Berlin-Frankfurt-Munster) в BFM-группу. Первые протоколы лечения ОЛЛ, предложенные группой BFM, – ALL-BFM 83, 86 включали протокол I (преднизолон, винкристин, даунорубицин, L-аспарагиназа, циклофосфамид, 4 блока цитарарабина и 6-МП), протокол M (метотрексат в высоких дозах), протокол II (дексаметазон, винкристин, адриамицин, L-аспарагиназа, циклофосфамид, 2 блока цитарарабина и 6-МП). Всем больным проводилась профилактика нейролейкоза эндолюмбальным введением метотрексата. Критерии групп риска включали инициальный лейкозитоз (более 100 тыс.) и ответ на 7-дневную префазу преднизолоном [27]. Одним из выводов по протоколу ALL-BFM 86 стало то, что включение протокола II в программу лечения достоверно повышает результаты терапии во всех прогностических группах риска, а повышение дозы метотрексата при лечении Т-ОЛЛ до 5 гр/м<sup>2</sup> увеличивает вероятность 5-летней БСВ до 72%. Повышение показателей выживаемости больных ОЛЛ из группы высокого риска при включении в программу терапии протокола II было показано в исследовании AIEOP-95, в котором 10-летняя БСВ составила 70,1% [28].

Не только успехи химиотерапии способствовали улучшению показателей выживаемости больных, но и разработка протоколов сопроводительной терапии, структуры детских онкологических отделений, обучение персонала [29].

Параллельно с группой BFM в Германии создается научный консорциум COALL, который в 80-е гг. ХХ в. ставит задачу снизить частоту летальных исходов на этапе индукции ремиссии без снижения общей эффективности терапии. Одним из способов достижения поставленной задачи стало исключение L-аспарагиназы из терапии индукции ОЛЛ за счет того, что данный препарат увеличивает частоту тромбозов при интенсивном индукционном клеточном распаде. Отсутствие L-аспарагиназы в протоколе терапии индукции привело к тому, что ни у одного из больных (1818 пациентов) не развились тромботические осложнения [30]. Изменения программы терапии коснулись и больных стандартным риском, где циклофосфамид был заменен на метотрексат в дозе 1 гр/м<sup>2</sup> на этапе ранней интенсификации, а при высоком риске метотрексат (1 гр/м<sup>2</sup>) был добавлен к циклофосфамиду. Подобный подход позволил получить 10-летнюю БСВ у 50% больных [31]. Дальнейшая модификация протокола группы COALL касалась больных группы высокого риска, в программу лечения которых были включены короткие высокоинтенсивные блоки ПХТ, включавшие высокодозный цитозар (10-летняя БСВ составила 66,4%) [32, 33].

Многопараметрический анализ результатов терапии больных высокой группы риска показал, что не имеют прогностической значимости такие факторы, как длительность интенсивной химиотерапии, относительная интенсивность дозы, суммарные курсовые дозы препаратов.

Лишь достижение ремиссии на 28-й день лечения было статистически достоверным прогностическим фактором [34]. Прогностическая значимость была показана для такого фактора, как ответ на даунорубицин на 1-й нед. терапии, при этом значение ответа на преднизолон не уменьшается [35, 36]. При сравнительном анализе эффективности 6-МП и 6-тиогуанина на этапе поддерживающего лечения не было показано преимущество того или иного препарата: 5-летняя БСВ в группе больных, получавших 6-МП, составила 82,8%, 6-тиогуанин – 80,1% [37–39]. Также не было показано преимущество в выживаемости больных в зависимости от длительности инфузии даунорубицина (введение в течение 24 ч или 1 ч) [35, 36].

В 1994 г. были представлены результаты протокола ALL-BFM 90, в котором показано, что облучение головного мозга в СОД 12Гр значительно снижает частоту ЦНС-рецидивов и повышает БСВ до 82% [39]. Исследования группы COALL также продемонстрировали возможность снижения дозы лучевой терапии при профилактическом облучении ЦНС без снижения результатов лечения (10-летняя БСВ = 76,3%) [40].

Не менее актуальной задачей протокола ALL-BFM 90 было снижение частоты отдаленных последствий терапии за счет уменьшения суммарной дозы антрациклинов на этапе индукции ремиссии у больных стандартной и средней групп риска [41]. При средней группе риска больным проводилась лучевая терапия на головной мозг и увеличение числа введений L-аспарагиназы на этапе консолидации ремиссии, а в лечение больных высокой группы риска были включены 9 блоков высокоинтенсивной ПХТ, проводимой после протокола I. В это же время Children's Oncology Group представила результаты, убедительно доказавшие, что неудовлетворительный ответ на преднизолон как неблагоприятный фактор прогноза может быть нивелирован при проведении отсроченной интенсификации терапии, а двойная отсроченная интенсификация улучшает результаты лечения больных средней группы риска (5-летняя БСВ = 75%) [34].

**Многопараметрический анализ результатов терапии больных высокой группы риска показал, что не имеют прогностической значимости такие факторы, как длительность интенсивной химиотерапии, относительная интенсивность дозы, суммарные курсовые дозы препаратов**

Одной из целей протокола Dutch ALL VI стало изучение эффективности дексаметазона и преднизолона при лечении ОЛЛ. Оказалось, что дексаметазон обладает более выраженным противоопухолевым эффектом в отношении лейкозных клеток, но достоверного преимущества одного кортикостероидного препарата перед другим не было показано: 4-летняя БСВ составила 88% (при использовании дексаметазона) и 81% (при терапии преднизолоном) [42]. В исследовании CCG-1922 также было показано, что применение дексаметазона достоверно

уменьшает частоту ЦНС-рецидивов, а внутривенное введение 6-МП не имеет преимуществ по сравнению с пероральным приемом препарата (5-летняя БСВ = 81%) [43].

**Современная химиотерапия ОЛЛ достигла своего максимума, и уже в течение десятилетия наблюдается стагнация в получаемых результатах при лечении данного заболевания**

Параллельно с исследованиями, изучающими эффективность дексаметазона и преднизолона, в протоколах терапии ОЛЛ проводились работы, касающиеся 6-МП и еще одного препарата из группы антагонистов пуринов – 6-тиогуанина. Так, в исследовании COALL-92 было убедительно показано, что применение 6-тиогуанина сопровождалось повышением побочных миелотоксических эффектов без повышения результатов терапии (5-летняя БСВ = 76,9%) [44].

В 1990-е гг., в работах MeLeod и Relling было показано, что длительность приема 6-МП является фактором прогноза при ОЛЛ у детей. Так, нейтропения, возникающая в результате приема 6-МП, заставляет уменьшать дозу препарата вплоть до его отмены, что сопровождается снижением БСВ. Если удавалось продолжить прием 6-МП непрерывно, даже в минимальной дозе, то снижения БСВ не происходит [45, 46], в связи с чем было сделано заключение о необходимости длительного, постоянно-го приема 6-МП в максимально переносимой дозе.

В исследованиях *in vitro* был показан синергизм действия 6-МП и метотрексата [47–49], что объяснило их дальнейшее совместное применение в протоколе М и на этапе поддерживающей терапии [50, 51].

Наиболее важные данные, определившие роль и место ЛТ в лечении ОЛЛ у детей, были получены в ходе анализа результатов протокола DCLSG ALL-6: отказ от проведения лучевой терапии возможен в группе стандартного и среднего риска ОЛЛ из предшественниц В-клеток при включении в программу системной терапии дексаметазона, проведении профилактики нейролейкоза тремя препаратами (метотрексатом, цитарабином и преднизолоном) и использовании метотрексата в дозе 2 гр/м<sup>2</sup> в протоколе М, 5-летняя БСВ составила 72%. В ходе последующих исследований (протокол DCLSG ALL-8) показано, что внутривенные введения 6-МП не повышают результатов терапии, 10-летняя БСВ составила 63,4% [52].

Важные выводы, определившие дальнейшую модификацию программ ОЛЛ у детей, были получены в исследовании POG (1986–1994): внутривенное введение метотрексата более эффективно по сравнению с его пероральным приемом во время интенсификации; блоковая терапия существенно не повышает результаты лечения больных из группы высокого риска; интенсивная консолидация ремиссии с включением L-аспарагиназы улучшает результаты лечения Т-ОЛЛ. На протоколе POG (1986–1994) 5-летняя БСВ составила 70,9% [53].

Особенностью протокола ALL-mBFM 95 для детей со стандартными и средними прогностическими группами

риска стало снижение дозы L-аспарагиназы в протоколе I (5 000 МЕ/м<sup>2</sup>); проведение ЛТ на головной мозг проводилось в группе больных высокой группы риска, Т-ОЛЛ (СОД = 12Гр) и при инициальном поражении ЦНС (СОД = 18Гр). При средней группе риска ОЛЛ в протокол М был добавлен цитарабин 200 мг/м<sup>2</sup>, вводимый в течение 24 ч (9, 23, 37 и 51-й дни), и поддерживающая терапия проводилась чередующимися курсами дексаметазона и винクリстина. В ходе анализа данных по результатам терапии по протоколу ALL-mBFM 95 было получено важное заключение о том, что травматичная спинномозговая пункция является важным фактором неблагоприятного прогноза. 5-летняя БСВ на данном протоколе составила 79%. Следовательно, высокие показатели многолетней БСВ, достигнутые благодаря риск-адаптированной химиотерапии и сопроводительной терапии, позволили свидетельствовать о потенциальной излечимости ОЛЛ у детей [54].

Следует отметить, что за последние несколько десятилетий в протоколы терапии ОЛЛ у детей не было добавлено ни одного нового препарата. Полученные достижения основаны на модификации различных комбинаций уже существующих химиопрепараторов, снижение частоты отдаленных побочных эффектов и совершенствовании принципов антибактериальной, противогрибковой и трансфузационной терапии. Результаты терапии детей с ОЛЛ в историческом аспекте представлены в таблице 1.

**Таблица 1. Сравнительный анализ эффективности протоколов терапии ОЛЛ у детей**

Название протокола	БСВ, %	Источник
AIEOP-ALL88	66,4	[55]
AIEOP-ALL 91	70,8	[56]
AIEOP-ALL 95	72,5	[57]
ALL-BFM 86	72	[58]
ALL-BFM 90	78	[41]
ALL-mBFM 95	79	[54]
CCG-105	62	[59]
CCG-8882	72	[59]
COALL-89	76,3	[40]
COALL-92	79	[60]
COALL-97	74,9	[60]
Dana-Faber 85-01	78	[61]
Dutch VI	63,4	[52]
POG	70,9	[53]
NOPHO ALL-92	75	[62]
NOPHO ALL-2000	75	[62]

Примечание: медиана наблюдения от 5 до 10 лет.



Данные таблицы 1 убедительно демонстрируют успехи в терапии ОЛЛ у детей, достигнутые благодаря интенсификации и соблюдению принципа риск-адаптированной терапии.

Одной из современных программ лечения ОЛЛ стал протокол ALL IC-BFM 2002, который является собой тесное взаимодействие клинической и фундаментальной онкологии. В данном протоколе стратификация больных на прогностические группы риска учитывает возраст больного на момент диагностики ОЛЛ, инициальный лейкоцитоз, ответ на преднизолон к 8-му дню терапии, данные миелограммы на 15-й день лечения, иммунологические и цитогенетические особенности ОЛЛ. При стандартном риске уменьшено число введений даунорубицина, а в протоколе М доза метотрексата составляет 2 гр/м<sup>2</sup> и только при Т-ОЛЛ больные получают метотрексат в дозе 5 гр/м<sup>2</sup>. В группе больных высокого риска с целью консолидации ремиссии после протокола I проводится 6 блоков ПХТ (HR1, HR2, HR3) с увеличенной дозой L-аспарагиназы до 25 000 МЕ/м<sup>2</sup>, после которых следует протокол II:

- для пациентов группы стандартного риска (SR): оценка эффективности двух коротких курсов реинтенсификации (протокол III x 2) вместо одного протокола II при сохранении кумулятивной дозы большинства химиопрепараторов;
- для группы среднего риска (IR): оценка эффективности 3 протоколов III вместо протокола II с целью реинтенсификации;

■ для группы высокого риска (HR): сравнительная оценка 3 последовательных протоколов III, 2 протоколов II и 3 блоков высокодозной химиотерапии с последующим протоколом II.

В протоколе ALL IC-BFM 2002 предложено проведение оценки минимальной остаточной болезни (МОБ) методами полимеразной цепной реакции и прогностическая роль МОБ при ОЛЛ у детей. Кроме оценки прогностического влияния МОБ, планируется модификация групп риска ОЛЛ с учетом МОБ-статуса [63].

Таким образом, ОЛЛ у детей в настоящее время перешел из разряда инкурабельных в потенциально излечимые заболевания. Наблюдаемый нами прогресс в лечении ОЛЛ стал возможен благодаря глубокому изучению молекулярно-биологических и иммунологических особенностей заболевания, определению клинико-биологических факторов прогноза и разработке риск-адаптированной терапии. Современная химиотерапия ОЛЛ достигла своего максимума, и уже в течение десятилетия наблюдается стагнация в получаемых результатах при лечении данного заболевания. Дальнейшее совершенствование программ лечения будет направлено на снижение токсичности терапии в прогностически благоприятных группах пациентов и разработку таргетных стратегий лечения ОЛЛ по мере получения данных о ключевых биологических факторах лейкозогенеза.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Лейкозы у детей. Под ред. Г.Л. Менткевича, С.А. Маяковой. Практическая медицина. М., 2009. с. 381.
2. Аксель Е.М. Злокачественные новообразования у детей. Статистика / Онкопедиатрия. 2015. 2. 2: 154-157.
3. Детская онкология. Национальное руководство под ред. М.Д. Алиева, В.Г. Полякова, Г.Л. Менткевича, С.А. Маяковой. Практическая медицина. М., 2012. с. 681.
4. Алексеев Н.А. Гематология и иммунология детского возраста. Гиппократ, СПб.: 2009. с. 1039.
5. Burchenal J.H. Therapy of acute leukemia. *Diag Med.* 1952. 24(72): 1883-4.
6. Pearson OH, Eliel LP. Use of pituitary adrenocorticotrophic hormone (ACTH) and cortisone in lymphomas and leukemias. *J Am Med Assoc.* 1950. 144(16): 1349-53.
7. Махонова Л.А. Материалы к клинике и лечению (химиотерапия и иммунотерапия) острого лейкоза у детей. Автореф.дисс.д-ра. мед. наук. М., 1973. с. 31.
8. Маякова С.А. Лечение и прогноз острого лимфобластного лейкоза у детей. Автореф.дисс. д-ра. мед. наук. М., 1986.
9. Pinkel D. Five year follow-up of "total therapy" of childhood lymphocytic leukemia. *JAMA.* 1971. 216: 648.
10. Riehm H, Gadner H, Henze G et al. The Berlin childhood acute lymphoblastic leukemia therapy study, 1970-1976. *Am J Pediatr Hematol Oncol.* 1980. 2: 299-306.
11. Riehm H, Gadner H, Henze G et al. The Berlin childhood acute lymphoblastic leukemia therapy study, 1970-1976. *Am J Pediatr Hematol Oncol.* 1980. 2: 299-306.
12. Бульчева Т.И. Состояние иммунитета и принципы иммунотерапии больных острыми лейкозами. Автореф.дисс.д-ра. мед. наук. М., 1979. 31 с.
13. Барышников А.Ю., Кадагидзе З.Г., Махонова Л.А., Тупицын Н.Н. Иммунологический фенотип лейкозной клетки. М.: Медицина, 1989, 240 с.
14. Ленская Р.В. Цитологические критерии диагноза и прогноза острого лейкоза у детей. Автореф.дисс.д-ра. биол.наук. М., 1983. с. 48.
15. Маякова С.А. Некоторые методы иммунотерапии острого лейкоза у детей. Дисс. канд. мед. наук. М., 1969. 212 с.
16. Rivera G, Raimondi S, Hancock M et al. Improved outcome in childhood acute lymphoblastic leukaemia with reinforced early treatment and rotational combination chemotherapy. *The Lancet.* 1991. 337(8733): 61-66.
17. Goldie JH, Coldman AJ, Gudauskas GA. Rationale for the use of alternating non-cross-resistant chemotherapy. *Cancer Treat rep.* 1982. 66: 439-449.
18. Davey FR, Castella A, Lauenstein K et al. Prognostic significance of the revised French-American-British classification for acute lymphocytic leukaemia. *Clin Lab Haematol.* 1983. 5(4): 343-51.
19. Veerman AJ, Hogeman PH, Huismans DR et al. Peanut agglutinin, a marker for T-cell acute lymphoblastic leukemia with a good prognosis. *Cancer Res.* 1985. 45(4): 1890-3.
20. Pinkel D, Woo S. Prevention and treatment of meningeal leukemia in children. *Blood.* 1994. 84: 355-366.
21. Aur RG, Simoni J, Hustu HO et al. Central nervous system therapy and combination chemotherapy of Childhood lymphocytic leukemia. *Blood.* 1971. 37(3): 272-81.
22. Relling MV, Rubnitz JE, Rivera GK et al. High incidence of secondary brain tumors after radiotherapy and antimetabolites. *Lancet.* 1999. 354: 34-9.
23. Sullivan MP, Chen T, Dymett PG et al. Equivalence of intrathecal chemotherapy and radiotherapy as central nervous system prophylaxis in children with acute lymphoblastic leukemia: a pediatric oncology group study. *Blood.* 1982. 60(4): 948-58.
24. Clarke M, Gaynon P, Hann J et al. CNS-directed therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia: childhood collaborative group overview of 43 randomized trials. *J Clin Oncol.* 2003. 21: 1798-1809.

Полный список литературы вы можете запросить в редакции.

## ОТВЕТЫ К ТЕСТАМ

### Страница 88

1 – б, 2 – в, 3 – а, 4 – г, 5 – д, 6 – а, 7 – г, 8 – г, 9 – г, 10 – д, 11 – б, 12 – а, 13 – б.

### Страница 147

1 – в, 2 – г, 3 – г, 4 – б, 5 – а, 6 – в, 7 – в, 8 – а, 9 – а, 10 – а.