

# 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-меркаптопурином 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 высокоэффективные 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, нейрорифиброматозе I типа, синдроме Блума, Швахмана – Даймонда, Ниймеген, атаксии-телеангиэктазии [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 мышинных моделях опухоли, а в 1952 г. Burchenal с соавт. продемонстрировали, что 6-меркаптопурин (6-МП) оказался эффективным при лечении острого лейкоза человека [5]. В начале 50-х Pearson и Eliel исследовали свойства кортизона и адренкортикотропного 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, эпиподофиллотоксины, 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 нейрорлейкоза (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 даунорубин, винкристин, преднизолон и L-аспарагиназа использовались на этапе индукции ремиссии, а цикло-

фосфамид, цитарабин, 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., Тупицына 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, сопровождаемую 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 химиопрепаратов, 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 отдаленных показателей – общей выживаемости, частоты отсроченных побочных реакций проведенного лечения.

Одним из основных неблагоприятных факторов при ОЛЛ является поражение ЦНС в связи с ограниченным проникновением химиопрепаратов 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 кранио-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 интратекального 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 химиопрепаратов для эндолумбального 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 эндолумбальное 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 стали 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 цитарабина и 6-МП), протокол M (метотрексат в высоких дозах), протокол II (дексаметазон, винкристин, адриамицин, L-аспарагиназа, циклофосфамид, 2 блока цитарабина и 6-МП). Всем больным проводилась профилактика нейтролейкоза эндолумбальным введением метотрексата. Критерии групп риска включали инициальный лейкоцитоз (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 г/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. XX 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 г/м<sup>2</sup> на этапе ранней интенсификации, а при высоком риске метотрексат (1 г/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 интен-

сивность 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 преимуществ 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 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 винкристина. 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 химиопрепаратов, снижении частоты отдаленных побочных эффектов и совершенствовании принципов антибактериальной, противогрибковой и трансфузионной 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 являет 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 химиопрепаратов,
- 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 лейкогенеза.



## 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. *Dia Med*. 1952. 24(72): 1883-4.
6. Pearson OH, Etziel LP. Use of pituitary adrenocorticotropic 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, Simone 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, Dymont 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.