

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ХИМИОТЕРАПИИ ОСТРОГО ЛИМФОБЛАСТНОГО ЛЕЙКОЗА У ДЕТЕЙ ПО ПРОГРАММАМ ALL-MB-2002 И COALL-ST.PETERSBURG-92

Э.Г. Бойченко¹, Ю.В. Румянцева², Н.И. Пономарева^{2,3}, М.С. Лившиц¹, И.А. Гарбузова¹, М.Б. Белогурова⁴,
Л.И. Шац⁴, Д.В. Литвинов^{2,3}, С.Н. Лагойко², К.Л. Кондраччик⁵, Н.Р. Тюкалова³, А.И. Карачунский²

¹Детская городская больница №1, Санкт-Петербург;

²ФГУ Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии
Минздрава России, Москва; ³Российская детская клиническая больница, Москва;

⁴Городская клиническая больница №31, Санкт-Петербург;

⁵Морозовская детская городская клиническая больница №1, Москва

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

Представлен сравнительный анализ эффективности двух концептуально различных программ химиотерапии острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) за период с 18.04.2002 по 01.01.2007 г. с целью определения оптимальной стратегии химиотерапии ОЛЛ у детей. Для максимально корректного анализа были объединены базы данных пациентов с первичным ОЛЛ отделений детской онкогематологии Москвы и Санкт-Петербурга с последующим проведением метаанализа. В исследование включено 292 первичных пациента из группы ALL MB-2002 и 126 пациентов из группы COALL-St.Petersburg-92 в возрасте от 4 мес до 18 лет. Также показан анализ динамики результатов лечения больных с ОЛЛ по протоколу COALL-St.Petersburg-92 за 2 периода: с 01.01.1999 по 18.04.2002 г. и с 18.04.2002 по 01.01.2007 г. Детальное сравнение эффективности 2 программ химиотерапии не обнаружило каких-либо статистически значимых различий в отношении таких показателей, как уровень достижения полной ремиссии, ранних смертей и общего количества рецидивов, а также числа детей, находящихся в полной продолжительной ремиссии. Бессобытийная выживаемость в обеих группах составила 78 ± 3 и $78\pm 4\%$ соответственно ($p=0,85$). Общая выживаемость достигла $80\pm 5\%$ для больных, лечившихся по протоколу ALL-MB-2002, и $83\pm 4\%$ для пациентов, включенных в основное исследование COALL-St.Petersburg-92 ($p=0,65$). Хотя сравнение протоколов ALL-MB-2002 и COALL-92 и показало, что эффективность обоих режимов химиотерапии в условиях, существующих в клиниках Москвы и Санкт-Петербурга, одинакова, однако такие преимущества протокола ALL-MB-2002, как большая простота проведения и более низкая гематологическая токсичность, могут быть решающим фактором при выборе оптимального варианта лечения ОЛЛ у детей в России.

Ключевые слова: острый лимфобластный лейкоз, дети, программная химиотерапия

Comparative analysis of therapy results in children with acute lymphoblastic leukemia receiving ALL-MB-2002 and COALL-St.Petersburg-92 protocols

E.G. Boychenko¹, J.V. Rumyantseva², N.I. Ponomareva^{2,3}, M.S. Livschiz¹, I.A. Garbusova¹, M.B. Belogurova⁴,
L.I. Schaz⁴, D.V. Litvinov^{2,3}, S.N. Lagoiko², K.L. Kondratchik⁵, N.R. Tukulova³, A.I. Karachunsky²

¹Municipal Children Hospital №1, St.-Petersburg; ²Federal Research Center of Pediatric Hematology,
Oncology and Immunology, Moscow; ³Russian Children Clinical Hospital, Moscow;

⁴Municipal Clinical Hospital №31, St.-Petersburg; ⁵Morozov Children Clinical Hospital №1, Moscow

In present article comparative efficacy analysis of two conceptually various acute lymphoblastic leukemia (ALL) chemotherapy programs from 18.04.2002 till 01.01.2007 aimed at definition of optimum ALL chemotherapy strategy in children is presented.

To obtain an ultimate correct analysis patients data bases from Moscow and St.-Petersburg oncohematology departments have been united to the subsequent carrying out of meta-analysis. 292 primary patients are included in this analysis from ALL-MB-2002 group and 126 patients from COALL-St.Petersburg-92 group aged from 4 months to 18 years. Analysis of treatment results dynamics in ALL patients received COALL-St.Petersburg-92 protocol for 2 periods: from 01.01.1999 till 18.04.2002 and from 18.04.2002 till 01.01.2007 is also presented.

Detailed comparison of two chemotherapy programs efficacy has not found any statistically significant differences concerning such factors, as complete remission rate, early death rate and relapse rate, and as number of children who are in continuous complete remission.

Event-free survival (EFS) in both groups was 78 ± 3 and $78\pm 4\%$, respectively ($p=0.85$). The overall survival (OS) was $80\pm 5\%$ for patients treated according to ALL-MB-2002 protocol, and $83\pm 4\%$ for patients receiving COALL-St.Petersburg-92 protocol ($p=0.65$).

Though comparison of ALL-MB-2002 and COALL-St.Petersburg-92 protocols has shown, that efficacy of both chemotherapy regimens is identical, however such advantages of ALL-MB-2002 protocol as reduced toxicity and greater simplicity in implementation could be crucial for the choice of optimal chemotherapy strategy for childhood ALL in Russia.

Key words: acute lymphoblastic leukemia, children, program chemotherapy

Введение

Прогресс в лечении острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) у детей связан с оптимизацией химиотерапии путем разделения больных на группы риска и разработкой дифференцированных программ терапии для каждой из них в рамках мультицентровых исследований и кооперативных групп. Различные режимы химиотерапии, разработанные в 80–90-е годы прошлого века в ведущих западных клиниках, различаются между собой введением дополнительных препаратов в индукции ремиссии, дизайном и степенью интенсификации терапии в фазе консолидации, способами профилактики нейтролейкемии, введением дополнительных терапевтических элементов высокодозной химиотерапии для определенных подгрупп пациентов, а также вариантами стратификации на группы риска [1–13].

Для улучшения результатов лечения ОЛЛ у детей в России многие отечественные центры и отделения детской гематологии/онкологии пошли по пути внедрения проверенных на Западе интенсивных программ химиотерапии с хорошо известными конечными результатами, например протоколов по лечению лейкозов у детей немецко-австрийской группы ВФМ, которые стали в нашей стране стандартом *de facto* в лечении ОЛЛ у детей [1–3].

Опыт работы с модифицированным немецким протоколом ALL-BFM-90m показал, что эта программа, несмотря на существенное уменьшение количества рецидивов, часто сопровождается тяжелыми побочными явлениями, требующими высококачественной и дорогостоящей сопроводительной терапии. Токсические осложнения в ряде случаев приводили к смерти, а у многих больных — к длительным перерывам в программной химиотерапии. Это существенно снижало ее противолейкемическую эффективность. Поэтому в 1990 г. в отделении онкогематологии Российской детской клинической больницы (РДКБ) и расположенном на ее базе НИИ детской гематологии, онкологии и иммунологии в сотрудничестве с клиникой Свободного университета Западного Берлина (Университетская клиника Шарите) было решено пойти по другому пути, а именно создать такую же эффективную, но менее агрессивную и менее дорогостоящую программу лечения, получившую название «Москва—Берлин». Данный протокол был создан в результате критического анализа эффективности отдельных терапевтических элементов, используемых описанными выше исследовательскими группами, и предполагал отказ от применения элементов высокодозной химиотерапии [3, 9–13].

В Санкт-Петербурге благодаря сотрудничеству с Университетской клиникой г. Гамбурга в клиническую практику был внедрен протокол немецкой исследовательской группы COALL [4–6]. В его оригинальную версию были внесены изменения в виде

уменьшения разовых доз L-аспарагиназы (L-asp) и цитозара. Модифицированный протокол проводился с января 1993 по декабрь 1998 г. под названием PECO, а с января 1999 г. в качестве новой модифицированной версии немецкого протокола он стал называться COALL-St. Petersburg-92.

Таким образом, с 1991 г. в клиниках Москвы и Санкт-Петербурга были использованы 3 режима химиотерапии ОЛЛ у детей, а именно: модифицированный немецкий протокол ALL-BFM-90, версии протокола Москва—Берлин (ALL-MB-91 и ALL-MB-2002), а также модифицированные версии немецкой программы химиотерапии COALL. Для выбора оптимального варианта лечения детей с ОЛЛ в России необходимо прямое сравнение эффективности этих протоколов и их отдельных терапевтических элементов при использовании единой базы данных. В 1992–2002 гг. такой сравнительный анализ протоколов ALL-BFM-90 и ALL-MB-91 был проведен в рамках рандомизированного проспективного исследования [14–17].

С целью определения оптимальной стратегии химиотерапии ОЛЛ были объединены базы данных пациентов с первичным ОЛЛ отделений детской онкогематологии Москвы и Санкт-Петербурга за период с 1993 по 2007 гг. с последующим проведением метаанализа. Сравнительный анализ 3 различных режимов химиотерапии ALL-BFM-90, ALL-MB-91 (Москва) и одной из версий COALL (PECO-Санкт-Петербург) в период с января 1993 по январь 1999 г. опубликован ранее [18].

В настоящей статье представлен сравнительный анализ эффективности 2 концептуально различных программ химиотерапии ОЛЛ у детей, а именно ALL-MB-2002 и модифицированной версии COALL-St. Petersburg-92 в период с апреля 2002 по январь 2007 г. Также приведен анализ динамики результатов лечения больных с ОЛЛ по протоколу COALL в этот период по сравнению с таковыми среди больных, получавших лечение по данному протоколу за более ранний период времени между 01.01.1999 и 18.04.2002 г.

Материалы и методы

Пациенты. В настоящей работе проанализированы результаты лечения первичных больных с ОЛЛ, поступивших в клиники Москвы и Санкт-Петербурга, а именно: в отделение онкогематологии и гематологическое амбулаторное отделение РДКБ, отделение детской гематологии МДГКБ г. Москвы, отделение химиотерапии лейкозов ДГБ №1 г. Санкт-Петербурга и отделение детской онкологии и гематологии ГБ №31 г. Санкт-Петербурга за период с 18.04.2002 по 01.01.2007 г., а также больных, поступивших в вышеперечисленные медучебные учреждения г. Санкт-Петербурга в период с 01.01.1999 по 18.04.2002 г. в качестве исторического контроля.

Критерии включения. Пациенты включались в анализ, если они соответствовали следующим критериям:

- возраст менее 18 лет на момент постановки диагноза;
- регистрация в перечисленных выше клиниках Москвы в период с 18.04.2002 по 01.01.2007 г., а в клиниках Санкт-Петербурга — с 01.01.1999 по 01.01.2007 г.;
- диагноз ОЛЛ, подтвержденный с помощью морфологического и цитохимического исследований и иммунофенотипирования клеток костного мозга;
- наличие информированного согласия родителей (опекунов) пациента на лечение.

Клинические группы, проанализированные в данной работе:

– в анализ сравнения результатов лечения ОЛЛ по протоколу ALL-MB-2002 с таковыми по протоколу COALL-St.Petersburg-92 включены все первичные больные, отвечающие указанным критериям, получавшие лечение в соответствии с данным протоколом на базе отделений РДКБ и МДГКБ и зарегистрированные в вышеуказанных клиниках за период с 18.04.2002 по 01.01.2007 г. Всего таких больных было 292;

– в анализ сравнения результатов лечения ОЛЛ по протоколу COALL-St.Petersburg-92 с таковыми по протоколу ALL-MB-2002 включены все первичные больные, получавшие лечение в соответствии с данным протоколом в ДГБ №1 и ГБ №31 г. Санкт-Петербурга и зарегистрированные за период с 18.04.2002 по 01.01.2007 г. Всего таких больных было 126. Лечение по протоколу COALL-St.Petersburg-92 в этот промежуток времени мы определили как основную фазу исследования;

– в группу исторического контроля для сравнительного анализа динамики эффективности терапии по протоколу COALL-St.Petersburg-92 были включены все первичные больные, получавшие лечение

в соответствии с данным протоколом на базе тех же отделений ДГБ №1 и ГБ №31 г. Санкт-Петербурга за период с 01.01.1999 по 18.04.2002 г. Всего таких больных было 98.

Режимы химиотерапии ОЛЛ у детей. Для стратификации на группы риска использовались комбинации различных факторов риска. Иммунофенотип, инициальное поражение центральной нервной системы (ЦНС), наличие ремиссии на 28/36-е сутки терапии и наличие цитогенетической аномалии в виде транслокации t(9;22) во всех протоколах были общими критериями, по другим критериям стратификация отличалась. В протоколе COALL-St.Petersburg-92 стратификация производилась на 2 группы — стандартного и высокого риска, а в протоколе ALL-MB-2002 на 3 группы — стандартного, промежуточного и высокого риска (табл. 1).

Все протоколы химиотерапии состояли из индукции ремиссии, интенсивной фазы лечения или так называемой консолидации ремиссии, поддерживающей терапии и локальной профилактики нейрорлейкемии. Детали индукции ремиссии и интенсивной фазы терапии, включавшей в себя одну или несколько консолидаций и/или реиндукций, представлены в табл. 2, в табл. 3 — описание поддерживающей терапии, а в табл. 4 — режимы профилактики нейрорлейкемии в зависимости от программы химиотерапии.

Исследование ALL-MB-2002 началось в апреле 2002 г. В нем по сравнению с ранней версией протокола ALL-MB-91, помимо изменения стратификации и определения группы высокого риска во время индукции, было решено протестировать эффективность и токсичность различных режимов стероидной терапии. Кроме того, в данном исследовании у части больных стандартной группы риска в фазе консолидации редуцированная разовая доза

Таблица 1. Стратификация на группы риска в зависимости от протокола

Параметр	Риск				
	стандартный/низкий		промежуточный	высокий	
	MB-2002	COALL	MB-2002	MB-2002	COALL
Инициальный лейкоцитоз	<50 000	<25 000	≥50 000	–	≥25 000
Иммунофенотип ОЛЛ	Не-Т-клеточный	Не-Т-клеточный	Т-клеточный	–	Т-клеточный и pre-pre-B
Возраст, годы	>1	< 10	< 1	–	≥ 10
Поражение ЦНС	Нет	Нет	Да	–	Да
Вовлечение средостения	Нет	Нет	Да	–	Да
t(4;11)	Нет	Нет	Нет	Да	Да
t(9;22)	Нет	Нет	Нет	Да	Да
Ремиссия на 28/36-й день	Да	Да	Да	Нет	Нет

Примечание. Для стратификации в группу стандартного риска должны соблюдаться все критерии, а для стратификации в группы промежуточного и высокого риска — хотя бы один. Знак прочерка (–) означает, что данный фактор не используется в протоколе как критерий для стратификации в данную группу риска.

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

Препарат	ALL-MB-2002				COALL-St.Petersburg-92			
	стандартный риск		промежуточный риск		низкий риск		высокий риск	
	доза/м ²	способ применения, нед	доза/м ²	способ применения, нед	доза/м ²	способ применения, нед	доза/м ²	способ применения, нед
	Индукция				Индукция			
Преднизолон (метилпреднизолон)	60 мг	Перорально ежедневно; 1–4	60 мг	Перорально ежедневно; 1–4			60 мг	Перорально ежедневно; за 1 нед до начала терапии индукции
Дексаметазон	6 мг	Перорально ежедневно; 1–4	6 мг	Перорально ежедневно; 1–4	6 мг	Перорально ежедневно; 1–4	6 мг	Перорально ежедневно; 1–4
Винкристин	1,5 мг	В/в еженедельно №5; 1–5	1,5 мг	В/в еженедельно №5; 1–5	1,5 мг	В/в еженедельно №4; 1–4	1,5 мг	В/в еженедельно №4; 1–4
Даунорубин	45 мг	В/в на 8-й день №1	45 мг	В/в на 8-й и 22-й дни №2	36 мг	В/в еженедельно №4; 1–4	36 мг	В/в еженедельно №4; 1–4
	Консолидация I				Консолидация			
Меркаптопурин	50 мг	Перорально ежедневно; 7–12	50 мг	Перорально ежедневно; 7–12	100 мг	Перорально ежедневно; 5, 7, 12	100 мг	Перорально ежедневно; 7, 9, 11
Метотрексат	30 мг	В/м еженедельно №6; 7–12	30 мг	В/м еженедельно №6; 7–12				
HDMTX			2000 мг	В/в в течение 24 ч №3; 7, 9, 11	1000 мг	В/в в течение 24 ч №3; 5, 7, 12	1000 мг	В/в в течение 24 ч №4; 5, 7, 9, 11
L-аспарагиназа	10 000 ЕД	В/м еженедельно №6; 7–12	10 000 ЕД	В/м еженедельно №6; 7–12	25 000 ЕД	В/в №3; 5, 9, 12	25 000 ЕД	В/в №4; 5, 7, 13, 16
L-аспарагиназа	5000 ЕД	В/м еженедельно №6; 7–12						
Даунорубин			30 мг	В/в №3; 7, 9, 11				
Дексаметазон	6 мг	Перорально ежедневно; 13–14	6 мг	Перорально ежедневно; 13–14				
Винкристин	1,5 мг	В/в 1 раз в неделю №2; 14 и 15	1,5 мг	В/в 1 раз в неделю №2; 14 и 15				
Цитарабин					300 мг	В/в №1; 7	300 мг	В/в №2; 9, 11
VM-26					165 мг	В/в №1; 7	165 мг	В/в №2; 9, 11
Циклофосфамид							900 мг	В/в №2; 5, 7
HDArg-C					8000 мг	В/в №1; 9	8000 мг	В/в №2; 13, 16
	Консолидация II				Пресимптоматическая терапия ЦНС			
Меркаптопурин	50 мг	Перорально ежедневно; 15–20	50 мг	Перорально ежедневно; 15–20	50 мг	Перорально ежедневно; 14–17	50 мг	Перорально ежедневно; 19–22
Метотрексат	30 мг	В/м еженедельно №6; 15–20	30 мг	В/м еженедельно №6; 15–20	Возр.	Э/л еженедельно; №4	Возр.	Э/л еженедельно; №4
L-аспарагиназа	10 000 ЕД	В/м еженедельно №6; 15–20	10 000 ЕД	В/м еженедельно №6; 15–20				
L-аспарагиназа	5000 ЕД	В/м еженедельно №6; 15–20						
Даунорубин			30 мг	В/в №2; 16 и 18				
Дексаметазон	6 мг	Перорально ежедневно; 21–22	6 мг	Перорально ежедневно; 21–22				
Винкристин	1,5 мг	В/в 1 раз в неделю №2; 21 и 22	1,5 мг	В/в 1 раз в неделю №2; 21 и 22				

Продолжение табл. 2

	Консолидация III				Рейндукция			
Меркаптопурин	50 мг	Перорально ежедневно; 23–28	50 мг	Перорально ежедневно; 23–28	100 мг	Перорально ежедневно; 20	100 мг	Перорально ежедневно; 28, 30
Метотрексат	30 мг	В/м еженедельно №6; 23–28	30 мг	В/м еженедельно №6; 23–28				
L-аспарагиназа	10 000 ЕД	В/м еженедельно; 23–28	10 000 ЕД	В/м еженедельно; 23–28	25 000 ЕД	В/в №1; 19	25 000 ЕД	В/в №2; 24, 27
L-аспарагиназа	5000 УД	В/м еженедельно №6; 23–28						
Доксорубин					30 мг	В/в №2; 18, 19	30 мг	В/в №4; 23, 24, 26, 27
Дексаметазон	6 мг	Перорально ежедневно; 29–30	6 мг	Перорально ежедневно; 29–30	10 мг	Перорально ежедневно; 18	10 мг	Перорально ежедневно; 23, 26
Винкристин	1,5 мг	В/в 1 раз в неделю №2; 29–30	1,5 мг	В/в 1 раз в неделю №2; 29–30	1,5 мг	В/в №2; 18, 19	1,5 мг	В/в №4; 23, 24, 26, 27
Цитарабин					90 мг	В/в 1 блок по 4 дня; 20	90 мг	В/в 2 блока по 4 дня; 28, 30
Циклофосфамид					900 мг	В/в №1; 20	900 мг	В/в №2; 28, 30

Примечание. В исследовании ALL-MB-2002 пациенты групп стандартного и промежуточного риска на этапе индукции были рандомизированы на лечившихся дексаметазоном и метилпреднизолоном; группы промежуточного риска в период консолидации I были рандомизированы на применение высоких и низких доз метотрексата; стандартной группы риска в период консолидации были рандомизированы на *E.coli* L-aspr в дозе 5000 или 10 000 ЕД/м².

Э/л — электрофорез лекарственный; здесь и в табл. 3: в/в — внутривенно, в/м — внутримышечно.

Таблица 3. Поддерживающая терапия в зависимости от протокола

Препарат	ALL-MB-2002		COALL-St.Petersburg-92	
	доза/м ² , мг	способ применения, нед	доза/м ² , мг	способ применения, нед
Меркаптопурин	50	Перорально ежедневно	50	Перорально ежедневно
Метотрексат	30	В/м еженедельно	20	Перорально еженедельно
Дексаметазон	6	Перорально 14 дней каждые 6 нед		
Винкристин	1,5	В/в каждые 6 нед №2		

Таблица 4. Профилактика нейтролейкемии в зависимости от протокола

Этап лечения	ALL-MB-2002		COALL-St.Petersburg-92	
	n	режим введения	n	режим введения
Индукция	6	Еженедельно, trip. i.th.	1	День 1-й, mtx i.th.
Интенсивная фаза	3 (8)	1 раз в 6 нед, trip. i.th.+ 3 пункции в 1 консолидации и 2 пункции на краниальном облучении у всех больных группы промежуточного риска	11	mtx i.th., недели Группа низкого риска: 5, 7, 9, 12, 14, 15, 16, 17, 18, 20, 22 Группа высокого риска: 5, 7, 9, 11, 19, 20, 21, 22, 23, 26, 28
Поддерживающая терапия	4	1 раз в 6 нед, trip. i.th.	6	По 2 i.th. введения mtx с промежутком 2 нед через 3, 6, 9 мес от начала ПТ
Всего	13 (18)		18	
Профилактическое краниальное облучение				
		18 Гр (25%)	12 Гр (25%)	

Примечание. i.th. — интратекально; trip i. th. — тройная интратекальная терапия (метотрексат, цитозар, преднизолон); mtx — метотрексат; ПТ — поддерживающая терапия; процент больных.

L-asparaginase 5000 ЕД/м² сравнивалась со стандартной дозой 10 000 ЕД/м². С целью снижения частоты рецидивов с вовлечением ЦНС у части больных промежуточной группы риска во время I консолидации стандартное лечение низкими дозами метотрексата 30 мг/м², внутримышечно (в/м), еженедельно, сравнивалось с 3 введениями высоких доз метотрексата (2 г/м² за 24 ч).

Применение новой модифицированной версии протокола COALL под названием «COALL-St.Petersburg-92» началось с 01.01.1999 г. Его принципиальным изменением по сравнению с оригинальным протоколом стало уменьшение дозы L-asparaginase с 45 000 до 25 000 ЕД/м² и разовой дозы цитозара с 3 до 2 г/м².

Диагностика и определение событий. Диагноз ОЛЛ устанавливали на основании международных критериев с оценкой клинических данных, анализов периферической крови, результатов исследования костного мозга при наличии $\geq 25\%$ лимфобластов. Для верификации варианта лейкемии использовали морфологическое, цитохимическое, иммунологическое, цитогенетическое и молекулярно-биологическое исследование мононуклеаров костного мозга. В ходе иммунофенотипирования устанавливали линейную принадлежность лейкоэмических бластов и соответственно диагностировали ОЛЛ, возникающий из В-клеток-предшественников, или Т-клеточные варианты ОЛЛ. Острый недифференцированный лейкоз (ОНЛ) диагностировали, когда в лейкоэмических клетках отсутствовали все маркеры, характерные для pro-B, common, pre-B и Т-клеточных вариантов ОЛЛ, а также все миеломаркеры. Пациенты с ОНЛ и зрелой В-клеточной лейкемией в исследование не включались.

Поражение ЦНС диагностировали при цитозе > 10 ядросодержащих клеток в 1 мкл цереброспинальной жидкости и наличии при этом лейкоэмических бластных клеток либо при выявлении лейкоэмической инфильтрации головного мозга или поражения одной из пар черепно-мозговых нервов.

Ремиссия считалась достигнутой при наличии в костномозговом пунктате $< 5\%$ бластных клеток, при полиморфной цитологической картине костного мозга, нормальном анализе крови и отсутствии экстрамедуллярных проявлений лейкемии.

Ранняя смерть или смерть в индукции определялась как летальный исход в первые 60 дней индукционной терапии, до начала консолидации.

Смертью во время ремиссии считали смерть, наступившую по разным причинам после достижения костномозговой ремиссии.

Рефрактерными к терапии считались пациенты, не достигшие ремиссии после 3 постиндукционных блоков интенсивной химиотерапии для высокого риска по программе ALL-MB-2002. В исследовании COALL-St.Petersburg-92 к этой категории относи-

ли пациентов, не достигших ремиссии на 56-й день постиндукционной терапии для группы высокого риска.

Изолированный костномозговой рецидив регистрировали в случае выявления $> 25\%$ бластных клеток в костном мозге после ранее достигнутой ремиссии без признаков экстрамедуллярной лейкоэмической инфильтрации. В случаях с доказанной экстрамедуллярной лейкоэмической инфильтрацией комбинированный костномозговой рецидив диагностировали при наличии $> 5\%$ лимфобластов в костном мозге. Изолированный экстрамедуллярный рецидив констатировали при наличии клинических экстрамедуллярных проявлений лейкемии и отсутствии лейкоэмической инфильтрации ($< 5\%$ лимфобластов) в костном мозге. Нейрорецидив регистрировали при содержании по крайней мере 5 лейкоцитов в 1 мкл ликвора и достоверном наличии лимфобластов. Тестикулярный рецидив устанавливали клинически и подтверждали биопсией пораженного и контралатерального яичка.

Вторая опухоль — развитие второго онкологического заболевания после окончания или на фоне химиотерапии по поводу ОЛЛ.

Пациента считали выбывшим из-под наблюдения (lost-to-follow-up — LFU) при отсутствии информации о нем более года.

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

Результаты

На основании принятых критериев стратификации в исследовании ALL-MB-2002 183 (63%) пациента были отнесены к группе стандартного риска, 94 (32%) больных — к группе промежуточного риска и 15 (5%) пациентов — к группе высокого риска (табл. 5). В исследовании COALL-St.Petersburg-92 57 (45%) пациентов были отнесены к группе низкого риска и 69 (55%) пациентов — к группе высокого риска. При этом в группе исторического контроля исследования COALL-St.Petersburg-92 за период с 01.01.1999 по 18.04.2002 г. было зарегистрировано 53 (54%) больных группы низкого риска и 45 (46%)

пациентов группы высокого риска. Однако эти различия в стратификации на группы риска внутри исследования COALL-St.Petersburg-92 между основным исследованием и группой исторического контроля оказались недостоверными ($p=0,23$).

Сравнительный анализ инициальных клинико-лабораторных характеристик больных в основном

исследовании COALL-St.Petersburg-92 и исследовании ALL-MB-2002 представлен в табл. 5. Достоверных различий по полу, инициальному лейкоцитозу, иммунофенотипу и инициальному поражению ЦНС обнаружено не было.

Однако при анализе по возрасту выявлено достоверное преобладание детей возрастной категории

Таблица 5. Инициальные характеристики пациентов и исходы терапии

Показатель	Число больных			БСВ, %			ОВ, %		
	MB-2002	COALL	$P_{\text{Фитнер}}$	MB-2002	COALL	$P_{\text{Log-rank}}$	MB-2002	COALL	$P_{\text{Log-rank}}$
Всего ...	292	126		0,78±0,03	0,78±0,04	0,8476	0,80±0,05	0,83±0,04	0,6507
Группы риска:									
низкий	183	57	—	0,79±0,03	0,89±0,04	—	0,79±0,07	0,91±0,05	—
средний	94	—	—	0,77±0,05	—	—	0,85±0,04	—	—
высокий	15	69	—	0,67±0,12	0,68±0,06	—	0,73±0,11	0,77±0,06	—
Пол:									
мальчики	167	78		0,79±0,03	0,80±0,05	0,9812	0,89±0,03	0,83±0,06	0,4143
девочки	125	48	0,3883	0,76±0,04	0,76±0,07	0,7298	0,73±0,08	0,85±0,05	0,9248
Возраст, годы:									
< 1 года	12	3	0,5682	—	—	—	—	—	—
≥1 года и <10 лет	221	83	0,0424	0,82±0,03	0,85±0,04	0,4899	0,81±0,07	0,86±0,05	0,9613
≥ 10 лет	59	40	0,0124	0,65±0,07	0,63±0,08	0,5365	0,76±0,06	0,79±0,07	0,7558
Инициальный лейкоцитоз, тыс./мкл:									
< 10	130	50	0,3900	0,83±0,04	0,88±0,05	0,6147	0,80±0,10	0,94±0,03	0,4556
≥ 10 и < 50	93	53	0,0571	0,74±0,05	0,72±0,06	0,4202	0,78±0,05	0,72±0,08	0,3846
≥ 50 и < 100	36	16	1,0000	0,80±0,07	0,70±0,16	0,9178	0,94±0,04	0,80±0,13	0,3819
≥ 100	33	7	0,0718	0,68±0,09	0,64±0,21	0,9701	0,78±0,08	0,86±0,13	0,8832
Размер селезенки, см:									
< 4	190	97		0,83±0,03	0,78±0,04	0,2445	0,88±0,03	0,82±0,05	0,2326
≥ 4	102	29	0,0161	0,68±0,05	0,77±0,09	0,4311	0,66±0,13	0,86±0,07	0,6895
Иммунофенотип ОЛЛ:									
неизвестен	8	—	—	—	—	—	—	—	—
не-Т-клеточный	252	105		0,78±0,03	0,81±0,04	0,7006	0,84±0,03	0,86±0,04	0,6333
Т-клеточный	32	18	0,4109	0,81±0,07	0,63±0,13	0,1945	0,91±0,05	0,72±0,11	0,0680
Поражение ЦНС:									
нет	285	121		0,78±0,03	0,79±0,04	0,9209	0,81±0,05	0,84±0,04	0,8198
есть	7	5	0,3583	0,54±0,20	0,60±0,22	0,8124	0,71±0,17	0,60±0,22	0,4773
Ответ на 15-й день:									
неизвестен	4	1		—	—	—	—	—	—
<10% бластных клеток в костном мозге	237	112		0,81±0,03	0,80±0,04	0,8254	0,86±0,03	0,84±0,04	0,5982
≥10% бластных клеток в костном мозге	51	13	0,0750	0,67±0,07	0,68±0,13	0,7107	0,67±0,13	0,83±0,11	0,9237

от 1 до 10 лет в группе ALL-MB-2002 по сравнению с COALL-St.Petersburg-92 (76 и 66% соответственно; $p=0,04$) и преобладание детей возрастной категории старше 10 лет в группе COALL-St.Petersburg-92 (31,6 и 20% соответственно; $p=0,01$).

В группе ALL-MB-2002 достоверно чаще встречалась инициальная спленомегалия (> 4 см от края реберной дуги при пальпаторном исследовании) — у 35% пациентов группы по сравнению с 23% в группе больных из основного исследования Санкт-Петербурга ($p=0,02$). Кроме того, больных с поздним ответом на инициальную терапию оказалось существенно больше в группе ALL-MB-2002, чем таковых в основном исследовании COALL-St.Petersburg-92 ($\geq 10\%$ бластных клеток в костном мозге на 15-й день индукции ремиссии выявлено у 17,6% пациентов в группе ALL-MB-2002 и всего у 10,2% пациентов, получавших терапию по программе COALL-St.Petersburg-92; $p=0,075$).

В табл. 6 и на рис. 1 представлены результаты лечения, показатели БСВ и ОВ в основном исследовании COALL-St.Petersburg-92 в сравнении с исследованием ALL-MB-2002.

На момент проведения анализа в ППР находятся 222 (76%) пациента, получивших лечение по протоколу ALL-MB-2002, и 97 (77%) больных, лечившихся по программе COALL-St.Petersburg-92

($p=0,90$). Абсолютно идентичной в обеих группах оказалась БСВ — $78\pm 3\%$ и $78\pm 4\%$ соответственно ($p=0,85$) (рис. 1а). Между 2 группами не было обнаружено также никаких различий в ОВ, которая составила для больных, лечившихся по протоколу ALL-MB-2002, $80\pm 5\%$, а для пациентов из основного исследования COALL-St.Petersburg-92 — $83\pm 4\%$, $p=0,65$ (рис. 1б). Из табл. 6 видно, что летальность в индукции, рефрактерность к терапии, уровень достижения ремиссии и общий показатель рецидивов были абсолютно одинаковыми в обеих группах. В то же время в основном исследовании COALL-St.Petersburg-92 было зарегистрировано в 3 раза больше смертей в ремиссии по сравнению с таковыми в исследовании ALL-MB-2002 (6,3 и 2,1% соответственно; $p=0,036$), а в исследовании ALL-MB-2002 оказалось значительно больше изолированных ЦНС-рецидивов, чем среди больных из основной группы COALL-St.Petersburg-92 (4,8 и 0,8% соответственно; $p=0,046$).

Причинами летальных исходов на этапе индукции явились геморрагические осложнения, синдром лизиса опухоли, энцефалопатии вследствие лейкостаза при гиперлейкоцитозе, инфекционные осложнения. Основной причиной смерти в ПР в подавляющем большинстве стали тяжелые инфекционные осложнения.

Таблица 6. Результаты лечения пациентов на разных протоколах

Показатель	MB-2002		COALL		p
	абс.	%	абс.	%	
Всего пациентов ...	292	—	126	—	
Смерть в индукции	4	1,4	1	0,8	1,0000
Рефрактерны к терапии	1	0,3	0	0	1,0000
Полная ремиссия	287	98,3	125	99,2	0,6730
Смерть в ремиссии	6	2,1	8	6,3	0,0360
Рецидив:					
всего	47	16,1	15	11,9	0,2970
костный мозг	20	6,8	11	8,7	0,5430
ЦНС	14	4,8	1	0,8	0,0463
яички	1	0,3	0	0	1,0000
другие	1	0,3	0	0	1,0000
костный мозг и ЦНС	7	2,4	2	1,6	0,7297
костный мозг и яички	3	1,0	0	0	1,0000
костный мозг и др.	1	0,3	1	0,8	0,5125
Вторичная опухоль	0	0	1	0,8	0,3014
Потеряны из-под наблюдения (LFU)	12	4,1	4	3,2	0,7857
Полная продолжительная ремиссия	222	76,0	97	77,0	0,9005

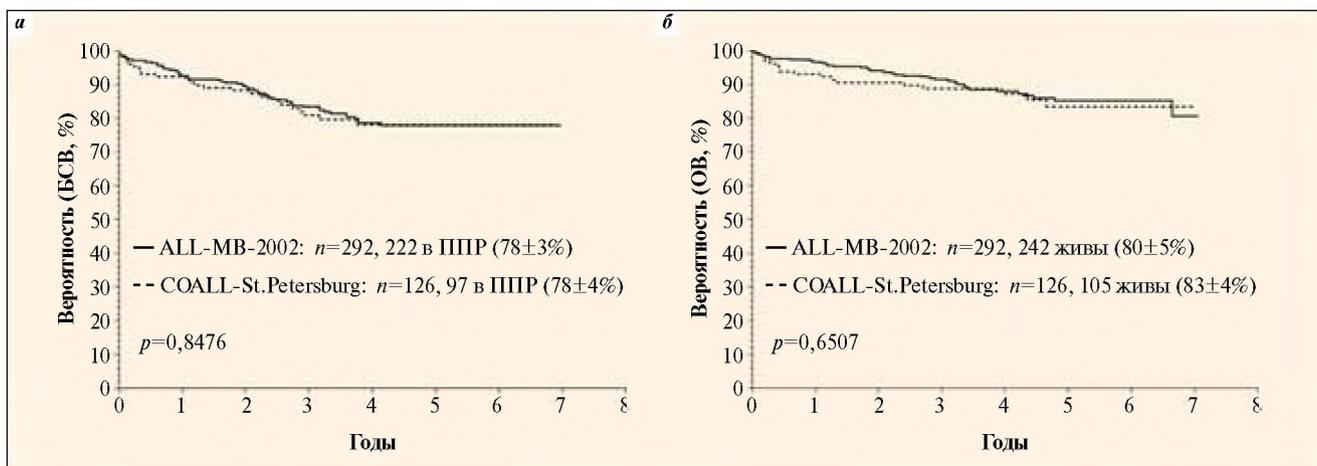


Рис. 1. Выживаемость больных в зависимости от протокола: а — БСВ; б — ОВ

Анализ структуры рецидивов в зависимости от группы риска и времени возникновения показал, что они развились у 14,8% пациентов группы стандартного риска (27/183), 19% пациентов группы промежуточного риска (18/94) и 13,3% (2/15) пациентов группы высокого риска, получивших лечение в соответствии с протоколом ALL-MB-2002. В основном исследовании COALL-St.Petersburg-92 рецидивы развились у 5,3% (3/57) пациентов группы низкого риска и у 17,4% (12/69) больных группы высокого риска. Из общего количества рецидивов их 3-я часть (5/15) в основном исследовании COALL-St.Petersburg-92 оказалась очень ранними, 26,7% (4/15) — ранними и 40,0% (6/15) — поздними. В исследовании ALL-MB-2002 доля очень ранних рецидивов от их общего количества составила 34,0% (16/47), ранних — 29,8% (14/47) и поздних — 36,2% (17/47). Распределение рецидивов в зависимости от времени возникновения в обеих группах оказалось абсолютно идентичным (p для всех пар значений=1,00).

Достоверных различий БСВ и ОВ между обеими группами в зависимости от различных клинических характеристик и ответа на лечение обнаружено не было. Лишь ОВ среди больных с Т-клеточными вариантами ОЛЛ в основном исследовании COALL-St.Petersburg-92 оказалась существенно ниже, чем таковая среди пациентов с Т-ОЛЛ, лечившихся по протоколу ALL-MB-2002, и составила соответственно $91\pm 5\%$ и $72\pm 11\%$ ($p=0,068$).

Динамика эффективности лечения по протоколу COALL-St.Petersburg-92 представлена на рис. 2. Видно, что лечение детей с ОЛЛ в Санкт-Петербурге в основном исследовании в период с 18.04.2002 по 01.01.2007 г. оказалось значительно эффективнее, чем химиотерапия по этому же протоколу в группе исторического контроля в период с 01.01.1999 по 18.04.2002 г. Никаких различий в уровне индукционной летальности, смертности в ремиссии обнаружено не было. Ни в основной группе, ни в груп-

пе исторического контроля не зарегистрированы случаи рефрактерности к индукционной терапии, и уровень достижения ремиссии оказался одинаковым. Однако в основном исследовании COALL-St.Petersburg-92 зарегистрировано почти в 3 раза меньше рецидивов, чем в группе исторического контроля (11,9 и 29,6% соответственно; $p=0,001$). Эти различия были связаны с существенно большим количеством изолированных костномозговых и комбинированных рецидивов. При этом по частоте изолированных нейрорецидивов достоверных различий между группами не обнаружено, и она составила 2% в группе исторического контроля и 0,8% в основном исследовании ($p=0,58$).

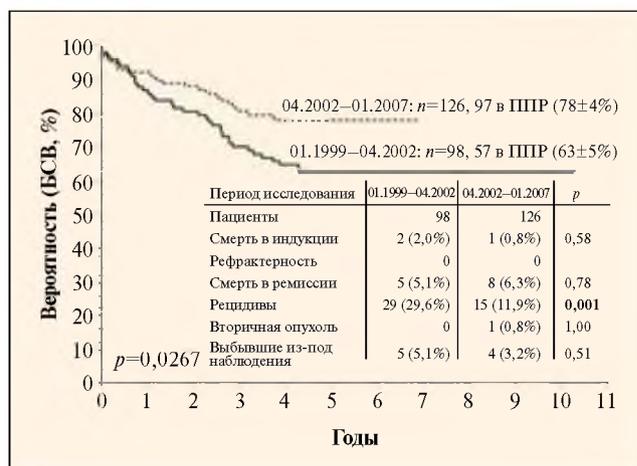


Рис. 2. Результаты лечения по протоколу COALL в г. Санкт-Петербурге в зависимости от периода исследования (события и БСВ)

Заключение

С целью выяснения вопроса об оптимальной стратегии химиотерапии ОЛЛ у детей в России были проанализированы результаты лечения по 2 различным режимам химиотерапии: ALL-MB-2002 и COALL-St.Petersburg-92.

Детальное сравнение эффективности этих программ химиотерапии не обнаружило каких-либо ста-

статистически значимых различий в отношении таких показателей, как уровень достижения ПР, ранних смертей и общего количества рецидивов, а также числа детей, находящихся в ППР. Проведенный анализ неполных наблюдений по Каплану—Майеру показал, что кривые БСВ и ОВ — полностью идентичны.

Стратификация на группы риска существенно различалась между обеими популяциями больных, поэтому прямое сравнение пациентов различных групп риска из Москвы и Санкт-Петербурга оказалось невозможным. Однако необходимо отметить, что распределение рецидивов между разными группами риска сильно различалось. Если для больных из Москвы, лечившихся по протоколу ALL-MB-2002, было характерным равномерное распределение рецидивов между группами риска и показатель составлял 15–19%, то в группе так называемого низкого риска у больных из Санкт-Петербурга он оказался значительно ниже — около 5%. По всей видимости, пороговые критерии, определяющие низкий риск в исследовании COALL-St.Petersburg-92, являются более точными, чем таковые в исследовании ALL-MB-2002. При этом объединение в одну и ту же группу высокого риска больных с критериями большой массы опухоли, менее благоприятными иммунологическими вариантами, с одной стороны, и с плохим ответом на терапию и молекулярными маркерами рефрактерности к терапии [t(9;22) и t(4;11)] — с другой, принятые в протоколах серии COALL, кажется нам нецелесообразным. Основной идеей определения высокого риска является не только выявление подгруппы пациентов, нуждающихся в более интенсивной высокодозной химиотерапии, но прежде всего наличие показаний для трансплантации костного мозга и, соответственно, проведение целого ряда организационных мероприятий уже с самого начала индукционной терапии.

Хотя многие клинические характеристики больных из Москвы и Санкт-Петербурга оказались сходными, были зарегистрированы и существенные различия в распределении пациентов по таким параметрам, как инициальный лейкоцитоз, инициальные размеры селезенки и ответ на терапию. Однако детальный анализ исходов лечения в зависимости от различных инициальных клинических параметров не обнаружил каких-либо различий между группами. Обращает на себя внимание более низкая выживаемость среди больных с Т-клеточными вариантами лейкемии, лечившихся по протоколу COALL-St.Petersburg-92, по сравнению с таковой у больных, получавших программу ALL-MB-2002. Это довольно неожиданный результат, поскольку как раз именно в режим химиотерапии, применявшийся в Санкт-Петербурге, включены такие элементы терапии, как высокие дозы цитозара и этопозид (наиболее активные в лечении Т-клеточных форм).

Несмотря на некоторые различия в индукционной терапии, уровни достижения ремиссии, индукционной летальности по обеим программам оказались одинаковыми. Низкий и идентичный уровень ранней смертности (1,4% для группы ALL-MB-2002 и 0,8% для группы COALL-St.Petersburg-92; $p=1,00$) скорее говорит о том, что в клиниках Москвы и Санкт-Петербурга соблюдаются одинаковые и соответствующие международным требованиям стандарты сопроводительной терапии и ухода за больными, находящимися в состоянии аплазии.

Существенные различия в дизайне обоих режимов химиотерапии наблюдаются именно в фазе консолидации. Если в протоколах серии Москва—Берлин консолидация представляет собой монотонно длительную терапию L-asr в комбинации с реиндукционными пульсами винкристина и дексаметазона (усиливаемыми у больных промежуточной группы риска дополнительными введениями даунорубицина, а для части этих больных в рамках рандомизированного исследования и высокими дозами метотрексата), то консолидация в протоколах серии COALL представляет собой комбинацию очень мощных, но коротких элементов высокодозной химиотерапии. Анализ уровня рецидивов и кривых БСВ показывает, что, несмотря на такие различия в дизайне консолидирующего лечения, противоопухолевый эффект обоих режимов химиотерапии оказался примерно одинаковым, при этом уровень изолированных ЦНС-рецидивов у больных группы COALL-St.Petersburg-92 оказался значительно ниже, чем таковой среди пациентов группы ALL-MB-2002. В то же время летальность в ремиссии оказалась значительно ниже у больных из Москвы, чем таковая среди больных из Санкт-Петербурга. Как мы уже упоминали ранее, это невозможно объяснить различиями в сопроводительной терапии. Данный эффект говорит скорее о значительной токсичности консолидирующей фазы терапии по протоколу COALL-St.Petersburg-92. Это обстоятельство может крайне затруднить его использование в других российских клиниках, поскольку такая прерывистость фазы консолидации для сохранения высокого противолейкемического эффекта требует жесткого соблюдения режима лечения и, соответственно, предъявляет высокие требования к организации сопроводительной терапии и инфраструктуре лечебного процесса.

Для проверки этого положения мы решили сравнить эффективность основной фазы исследования COALL-St.Petersburg-92, проводимой в период с 18.04.2002 по 01.01.2007 г., с группой исторического контроля, в которую вошли больные, получавшие данную программу в период с 01.01.1999 по 18.04.2002 г. Никаких изменений в дизайне протокола сделано не было, однако результаты лечения в группе исторического контроля оказались значительно хуже, чем таковые в основном исследовании.

Показатели летальности в состоянии ремиссии между группами не различались, но количество рецидивов было значительно больше именно в этой группе, что, скорее всего, связано с отклонениями от временного режима проведения терапии (тайминга). М.С. Лившиц и соавт. [19–21] было показано, что индуцированные интенсивной химиотерапией периоды лейко-нейтропении вызывали удлинение промежутков между блоками интенсивной химиотерапии.

Хотя сравнение протоколов ALL-MB-2002 и COALL-St.Petersburg-92 показало, что эффективность обоих режимов химиотерапии в клиниках Москвы и Санкт-Петербурга одинакова, такие преимущества протокола ALL-MB-2002, как большая простота выполнения и более низкая гематологическая токсичность, могут стать решающим фактором при выборе оптимального лечения ОЛЛ у детей в российских клиниках.

Л и т е р а т у р а

- Riehm H., Gadner H., Henze G. et al. Results and significance of six randomized trials in four consecutive ALL-BFM studies. *Hematol Blood Transfus* 1990;33:439–50.
- Schrapppe M., Reiter A., Zimmermann M. et al. Long-term results of four consecutive trials in childhood ALL performed by the ALL-BFM study group from 1981 to 1995. *Leukemia* 2000;14: 2205–22.
- Reiter A., Schrapppe M., Ludwig W. et al. Chemotherapy in 998 unselected childhood acute lymphoblastic leukemia patients. Results and conclusions of the multicenter trial ALL-BFM-86. *Blood* 1994;84:3122–33.
- Janka-Schaub G.E., Winkler K., Gobel U. et al. Rapidly rotating combination chemotherapy in childhood acute lymphoblastic leukemia: preliminary results of a randomized comparison with conventional treatment. *Leukemia* 1988;2:73–8.
- Harms D.O., Janka-Schaub G.E. Co-operative study group for childhood acute lymphoblastic leukemia (COALL): long-term follow-up of trials 82, 85, 89 and 92. *Leukemia* 2000;14(12):2234–9.
- Janka-Schaub G., Harms D., Goebel U. et al. Randomized comparison of rational chemotherapy in high-risk acute lymphoblastic leukaemia of childhood – follow up after 9 years. *Eur J Pediatr* 1996;155:640–8.
- 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):61–6.
- Tubergen D.G., Gilchrist G.S., O'Brien R.T. et al. Improved outcome with delayed intensification in children with acute lymphoblastic leukemia and intermediate presenting features: a Children's Cancer Group phase III trial. *J Clin Oncol* 1993;11:527.
- Veerman A.J.P., Hahlen K., Kamps W.A. et al. Dutch Childhood Leukemia Study Group: Early Results of Study ALL VI (1984–1988). *Haematol Blood Transfus* 1990;33:473–7.
- Veerman A.J.P., Hahlen K., Kamps W.A. et al. High cure rate with a moderately intensive treatment regimen in non-high-risk childhood acute lymphoblastic leukemia: Results of protocol ALL-VI from the Dutch Leukemia Study Group. *J Clin Oncol* 1996;14:911–8.
- Clavell L.A., Gelber R.D., Cohen H.J. et al. Four-agent induction and intensive asparaginase therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 1986;315:657–63.
- Barr R.D., DeVéber L.L., Pai K.M., et al. Management of Children with Acute Lymphoblastic Leukemia by the Dana-Farber Cancer Institute Protocols. *Am J Pediatr Hem Onc* 1992;14:136–9.
- Schorin M.A., Blattner S., Gelber R. et al. Treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia: Results of Dana-Farber Institute/Children's Hospital Acute Lymphoblastic Leukemia Consortium Protocol 85-01. *J Clin Oncol* 1994;12:740–7.
- Karachunskiy A., Herold R., Von Stackelberg A. et al. Results of the first randomized multicenter trial on childhood acute lymphoblastic leukaemia in Russia. *Leukemia* 2008;22(6):1144–53.
- Карачунский А.И., Румянцева Ю.В., Мякова Н.В. и др. Результаты мульти-центрового исследования по лечению острого лимфобластного лейкоза у детей по программам ALL MB-91/ALL BFM-90: анализ эффективности и токсичности. *Тер арх* 2007;79(7):19–26.
- Von Stackelberg A., Karatchunsky A., Miakova N. et al. Toxicity, supportive care and costs of two chemotherapy protocols for treatment of childhood ALL in Russia: BFM-90m and MB-91. *Eur J Cancer* 1999;35:1349–55.
- Карачунский А.И. Стратегия терапии острого лимфобластного лейкоза у детей. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 1999.
- Бойченко Э.Г., Петрова Э.М., Ивановская М.Б. и др. Сравнительный анализ режимов химиотерапии острого лимфобластного лейкоза BFM-90, MB-91 и PECO-92 в Москве и Санкт-Петербурге. *Онкогематология* 2009;4:12–22.
- Лившиц М.С., Бойченко Э.Г. Осложненные нейтропении на этапе консолидации протокола терапии детского острого лимфобластного лейкоза PECO-92. *Вестн Рос воен-мед акад* 2005; прил. 1(13):198–9.
- Лившиц М.С., Бойченко Э.Г. Влияние постцитостатической лейко-нейтропении на долговременные результаты лечения детского ОЛЛ (протокол PECO-92). Тезисы юбилейной конференции СПбГПМА. СПб., 2005;15–6.
- Лившиц М.С., Бойченко Э.Г. Влияние постцитостатических лейко-нейтропений и обусловленных ими инфекционных осложнений на результаты лечения детского острого лимфобластного лейкоза (протокол PECO-92). Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2005.