

ПРИМЕНЕНИЕ ПЭГАСПАРГАЗЫ У ВЗРОСЛЫХ БОЛЬНЫХ РН-НЕГАТИВНЫМИ ОСТРЫМИ ЛИМФОБЛАСТНЫМИ ЛЕЙКОЗАМИ В РАМКАХ ЛЕЧЕНИЯ ПО ПРОТОКОЛУ «ОЛЛ-2016»

Алешина О. А.^{1*}, Котова Е. С.¹, Исинова Г. А.¹, Гришунина М. Е.², Свешникова Ю. В.³, Капланов К. Д.⁴, Бондаренко С. Н.⁵, Зинина Е. Е.⁶, Чабаева Ю. А.¹, Паровичникова Е. Н.¹

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 125167, Москва, Россия

² ГБУЗ Нижегородской области «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко», 603126, Нижний Новгород, Россия

³ ГАУ здравоохранения Свердловской области «Свердловская областная клиническая больница № 1», 620102, Екатеринбург, Россия

⁴ ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина» Департамента здравоохранения г. Москвы, 125284, Москва, Россия

⁵ ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 197022, Санкт-Петербург, Россия

⁶ БУ «Сургутская окружная клиническая больница», 628408, Сургут, Россия

РЕЗЮМЕ

Введение. Существует несколько форм препаратов L-аспарагиназы, которые различаются по фармакокинетике, токсичности и другим характеристикам.

Цель — определить частоту развития различных видов токсичности L-аспарагиназы у взрослых больных Рн-негативными острыми лимфобластными лейкозами (ОЛЛ) при лечении по протоколу «ОЛЛ-2016».

Материалы и методы. В многоцентровое проспективное рандомизированное исследование «ОЛЛ-2016» включено 313 больных с впервые установленным диагнозом «Рн-негативный ОЛЛ». В электронную базу была введена информация по токсичности L-аспарагиназы у 256 больных. Соотношение мужчин и женщин — 155:101. Медиана возраста — 32 (18–54) года. Выполнен анализ 1253 курсов, которые включали введение L-аспарагиназы.

Результаты. Токсичность и развитие побочных реакций L-аспарагиназы были диагностированы у 67 (26 %) из 256 больных. При проведении 102 (8 %) из 1253 курсов были осложнения, обусловленные введением L-аспарагиназы. Токсичность и развитие побочных реакций L-аспарагиназы 1–2-й степени были у 34 (51 %) больных: аллергические реакции — у 6 (18 %), тромбозы брахицефальных вен, ассоциированные с установкой венозного катетера, — у 2 (6 %), увеличение концентраций панкреатической амилазы в сыворотке крови и диастазы в моче без клинических признаков панкреатита — у 3 (9 %), нарушение белково-синтетической функции печени — у 23 (68 %), гепатотоксичность — у 15 (44 %). Токсичность L-аспарагиназы 3–4-й степени развилась у 33 (49 %) больных, из них 22 (67 %) потребовалась отмена препарата (медиана отмены — 3-е введение). Ни один больной не умер вследствие токсичности нативной формы препарата. Показатели 5-летней общей выживаемости (ОВ) и вероятности развития рецидива (ВРР) у больных, у которых была отмена препарата на этапах индукции ремиссии, по сравнению с больными, которым было продолжено лечение с включением L-аспарагиназы на этапах консолидации ремиссии и поддерживающей терапии, достоверно не различались: ОВ — 89 % vs 70 % ($p = 0,0921$), ВРР — 47 % vs. 33 % ($p = 0,8633$).

Заключение. У взрослых больных отмена L-аспарагиназы по причине токсичности в большинстве случаев была произведена на этапе индукции ремиссии. Возможно, замена нативной формы препарата на пегилированную форму позволит улучшить долгосрочные показатели выживаемости у этой группы больных.

Ключевые слова: острый лимфобластный лейкоз, взрослые, токсичность, аспарагиназа

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Алешина О.А., Котова Е.С., Исинова Г.А., Гришунина М.Е., Свешникова Ю.В., Капланов К.Д., Бондаренко С.Н., Зинина Е.Е., Чабаяева Ю.А., Паровичникова Е.Н. Применение пегаспаргазы у взрослых больных Ph-негативными острыми лимфобластными лейкозами в рамках лечения по протоколу «ОЛЛ-2016». Гематология и трансфузиология. 2023; 68(2):166–181. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2022-68-2-166-181>

THE USE OF PEGASPARGASE IN ADULT Ph-NEGATIVE ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA PATIENTS IN THE TREATMENT ACCORDING TO THE ALL-2016 PROTOCOL

Aleshina O. A.^{1*}, Kotova E. S.¹, Isinova G. A.¹, Grishunina M. E.², Sveshnikova J. V.³, Kaplanov K. D.⁴, Bondarenko S. N.⁵, Zinina E. E.⁶, Chabaeva Yu. A.¹, Parovichnikova E. N.¹

¹ National Research Center for Hematology, 125167, Moscow, Russian Federation

² N.A. Semashko Regional Clinical Hospital, 603126, Nizhny Novgorod, Russian Federation

³ Regional Clinical Hospital No. 1, 620102, Ekaterinburg, Russian Federation

⁴ S.P. Botkin City Clinical Hospital, 125284, Moscow, Russian Federation

⁵ Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute for Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, I.P. Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, 197022, Saint-Petersburg, Russian Federation

⁶ Regional Clinical Hospital, 628408, Surgut, Russian Federation

ABSTRACT

Introduction. There are several forms of the L-asparaginase which are characterized by differences in the half-life, the spectrum of toxicity as well as other factors.

Aim — to determine the incidence of different types of L-asparaginase toxicity in adult patients with Ph-negative acute lymphoblastic leukemia (ALL) treated according to the ALL-2016 protocol.

Materials and methods. From December 2016 to February 2023 the multicenter prospective randomized study “ALL-2016” included 313 patients with newly diagnosed Ph-negative ALL. Information about the 256 patients who had toxicity of native L-asparaginase was entered into an electronic database. The ratio of men and women was 155:101. The median age was 32 (18–54) years. We analyzed 1253 courses of therapy that included the administration of L-asparaginase.

Results. L-asparaginase toxicity and adverse reactions were diagnosed in 67 (26 %) of 256 patients. Of the 1253 courses, 102 (8 %) had complications associated with the administration of this drug. Grade 1–2 toxicity of L-asparaginase was diagnosed in 34 (51 %) patients: allergic reaction — in 6 (18 %), thrombosis of brachiocephalic veins associated with the installation of a central venous catheter — in 2 (6 %), increased pancreatic amylase in blood serum and diastase in urine, without clinical signs of pancreatitis — in 3 (9 %), lower protein-synthesis function of liver — in 23 (68 %), hepatotoxicity — in 15 (44 %). Grade 3–4 toxicity of L-asparaginase was diagnosed in 33 (49 %) patients, of which 22 (67 %) required discontinuation of the drug. The median of the development of complications of L-asparaginase was the third administration. None of the patients died as the result of the toxicity of native form of the drug. The 5-year overall survival (OS) and the probability of relapse (PR) in the group of patients in which L-asparaginase was discontinued at the stage of induction of remission and in the group of patients who continued L-asparaginase treatment at remission consolidation and maintenance therapy did not differ significantly: OS — 89 % vs 70 % ($p = 0.0921$), PR — 47 % vs 33 % ($p = 0.8633$).

Conclusion. In adult patients, L-asparaginase withdrawal due to toxicity, in most cases, occurs at the stage of the remission induction. It is possible that the replacement of the native form the drug to the pegylated one in adult patients with ALL, in whom L-asparaginase is canceled at the stage of remission induction, improves long-term survival rates.

Keywords: acute lymphoblastic leukemia, adults, toxicity, asparaginase, pegaspargase

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

Financial disclosure: the study had no sponsorship.

For citation: Aleshina O.A., Kotova E.S., Isinova G.A., Grishunina M.E., Sveshnikova Yu.V., Kaplanov K.D., Bondarenko S.N., Zinina E.E., Chabaeva Yu.A., Parovichnikova E.N. The use of pegaspargase in adult Ph-negative acute lymphoblastic leukemia patients in the treatment according to the all-2016 protocol. *Gematologiya i transfuziologiya*. 2023; 68(2): 166–181. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2022-68-2-166-181>

Введение

Препараты аспарагиназы

Острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) представляет собой злокачественное новообразование из лимфоидных клеток-предшественников (Т- или В-клеток). В структуре онкологических заболеваний у детей ОЛЛ составляют до 30 % случаев среди солидных злокачественных новообразований и 80 % случаев среди лейкозий. У взрослых на долю ОЛЛ приходится менее 1 % среди всех злокачественных новообразований в России и 15–20 % случаев среди лейкозий [1]. В педиатрической практике сохраняется исторически сложившаяся тенденция в достижении значительно лучших результатов терапии — 10-летняя общая выживаемость (ОВ) составляет 92,8 % [2]. У взрослых больных этот показатель не превышает 30–45 % (в том числе, примерно 20 % — у больных старше 60 лет), что, вероятно, обусловлено более высокой частотой развития рецидивов, несмотря на достижение полных ремиссий (ПР) в 80–90 % случаев [3–7]. Эти различия могут быть объяснены следующими факторами: 1) особенностями биологии ОЛЛ (например, более частой выявляемостью неблагоприятных молекулярно-генетических аномалий у взрослых — вероятно, с этим и ассоциирована более высокая частота развития как резистентности к химиотерапии, так и рецидивов заболевания) [7, 8]; 2) интенсивностью химиотерапевтических программ (у взрослых, как правило, применяются меньшие дозы химиопрепаратов, их введения более редкие и менее продолжительны, что связано как с соматическим статусом больного, так и с большей частотой осложнений, обусловленных лечением) [4, 8, 9].

В последние годы исследователи стали выделять особую группу больных — подростки и молодые взрослые. Применение интенсивных протоколов лечения (подобных педиатрическим) у этих больных продемонстрировало высокую эффективность и приемлемую токсичность [10, 11]. Важным компонентом этих схем является L-аспарагиназа — фермент бактериального

происхождения, который гидролизует аспарагин до аспарагиновой кислоты и аммиака. В отличие от здоровых клеток, бластные клетки при ОЛЛ не способны самостоятельно синтезировать аспарагин. Отсутствие этой аминокислоты приводит к ингибированию синтеза ДНК, РНК и белков, и в результате наступает апоптоз лейкемических клеток [12, 13]. Профиль токсичности L-аспарагиназы специфичен по сравнению с другими препаратами и представлен: реакциями гиперчувствительности, нарушениями белково-синтетической функции печени, клинико-лабораторными критериями гепатотоксичности и панкреатита, развитием тромботических и геморрагических осложнений разных локализаций. Согласно данным опубликованных исследований у детей, подростков и молодых взрослых, эффективность L-аспарагиназы зависит от интенсивности применяемой дозы [14, 15].

Исключение из программы лечения L-аспарагиназы вследствие развития токсичности негативно влияет на долгосрочные показатели выживаемости [14, 15]. В клинической практике у взрослых применяют педиатрические протоколы лечения ОЛЛ, что сопровождается более частыми осложнениями у них, в том числе, обусловленных введениями аспарагиназы. Еще одной проблемой является небольшой опыт применения L-аспарагиназы онкологами вследствие ее использования в основном у взрослых больных только при ОЛЛ, которые являются редкой патологией среди взрослого населения. С целью уменьшения количества осложнений, связанных с введением L-аспарагиназы, необходимы знания как о профиле осложнений L-аспарагиназы, так и о возможных вариантах профилактики и лечения нежелательных лекарственных реакций (НЛР), что позволит минимизировать показания к уменьшению дозы или исключению препарата из программ лечения ОЛЛ.

В настоящее время известны три формы L-аспарагиназы: две нативные (немодифицированные) формы препарата, которые получают из микроорганизмов *Escherichia coli* и *Erwinia chrysanthemi*, пеги-

лированная (пэгаспаргаза), являющаяся конъюгатом нативной L-аспарагиназы *Escherichia coli* и полимерной цепи монометоксиполиэтиленгликоля. Такое ковалентное соединение позволяет «маскировать» фермент от иммунной системы организма, тем самым снижая иммуногенность пэгаспаргазы и уменьшая риск развития реакций гиперчувствительности при сохраненной активности фермента [16]. Кроме того, пэгаспаргаза характеризуется более длительным периодом полувыведения за счет медленной почечной экскреции [16, 17]. Результаты исследований по пэгаспаргазе свидетельствуют о том, что этот препарат благодаря его меньшей иммуногенности можно с безопасностью применять как у детей, так и у взрослых больных ОЛЛ, у которых ранее отмечались аллергические реакции на нативную L-аспарагиназу [17, 18]. Более медленная элиминация пэгаспаргазы по сравнению с нативными формами фермента делает более удобным режим ее использования за счет значительного уменьшения количества введений препарата [17, 18]. Опубликованы исследования по изучению пэгаспаргазы в терапии первой линии ОЛЛ [16, 19, 20]. Применение пэгаспаргазы на этапе индукции ремиссии у больных, которые ранее не получали нативные формы L-аспарагиназы, позволило значительно уменьшить частоту образования антител к препарату при сопоставимой токсичности и эффективности эквивалентных доз нативной L-аспарагиназы и пэгаспаргазы [16, 21]. В 1994 г. Управлением по контролю и качеству пищевых продуктов и лекарственных средств США (Food and Drug Administration, FDA) пэгаспаргаза была одобрена для использования в комбинации с другими препаратами на постиндукционном этапе терапии ОЛЛ у детей и взрослых с ранее зарегистрированными аллергическими реакциями на нативные формы L-аспарагиназы. В 2006 г. пэгаспаргаза была одобрена FDA для применения в качестве терапии первой линии ОЛЛ [21]. В настоящее время в России применяют и L-аспарагиназу *Escherichia coli*, и пэгаспаргазу [22]. Еще один препарат — L-аспарагиназа, полученная из *Erwinia chrysanthemi*, доступна для терапии ОЛЛ у детей и взрослых в Европе и США. С февраля 2022 г. в России был официально одобрен препарат «Онкаспар» к применению в комбинации с другими противоопухолевыми препаратами для терапии ОЛЛ у взрослых и детей (с рождения и до 18 лет) [22].

Фармакокинетика, фармакодинамика и токсичность препаратов аспарагиназы

Первые исследования по применению L-аспарагиназы в качестве противолейкозного препарата были проведены в 1950-х и 1960-х годах. J.G. Kidd и соавт. [23] показали, что сыворотка крови морской свинки может вызывать регрессию эксплантированных лимфом у мышей и крыс. Последующие исследова-

ния установили, что компонентом сыворотки, ответственным за этот эффект, является L-аспарагиназа [24, 25]. В 1966 г. W.C. Dolowy и соавт. [26] опубликовали сообщение о рецидивирующем течении ОЛЛ у ребенка, которому вводили частично очищенную L-аспарагиназу, полученную из сыворотки крови морской свинки. Несмотря на улучшение клинических и лабораторных показателей, у больного сразу после инфузии развилась реакция гиперчувствительности, а через 10 дней после введения больной умер от легочного кровотечения. В 1967 г. J.M. Hill и соавт. [27] описали трех детей с ОЛЛ, у которых после инфузии очищенной L-аспарагиназы было отмечено улучшение как по клиническим признакам, так и по лабораторным данным, у одного из них была подтверждена ПР [27]. Эти предварительные данные способствовали проведению масштабных исследований у детей, которые были начаты в 1978 г., когда стала доступна коммерчески производимая L-аспарагиназа (*Escherichia coli*). Взрослых больных ОЛЛ также включали в эти исследования [28], однако в связи с токсичностью препарата у этой группы больных его применение было прекращено. Только спустя много лет исследователи вновь стали включать в программы лечения взрослых больных ОЛЛ L-аспарагиназу.

Аспарагин является одной из 20 аминокислот, необходимых для функционирования и выживания клеток человека. В здоровых клетках он вырабатывается L-аспарагинсинтетазой, которая катализирует превращение аспарагиновой кислоты и глутамина в аспарагин и глутамат [29]. Противоопухолевое действие L-аспарагиназы реализуется через дезаминирование двух аминокислот: аспарагина и глутамина. L-аспарагиназа уменьшает внеклеточное содержание аспарагина путем его гидролиза до L-аспарагиновой кислоты и аммония [30, 31]. Недостаток аспарагина приводит к нарушению синтеза белков и индукции апоптоза лейкемических клеток по p53-независимому пути [32]. Однако для прекращения деления опухолевых клеток помимо деплеции аспарагина необходимо также уменьшение содержания глутамина. В норме глутамин является основным «донором» аммониевой группы для биосинтеза аспарагина. Высокие его значения потенцируют возобновление биосинтеза аспарагина в печени. Дезаминирование глутамина под действием L-аспарагиназы приводит к дополнительному уменьшению концентрации аспарагина в результате прекращения его биосинтеза в печени, что способствует увеличению активности L-аспарагиназы [33].

Фармакокинетика пэгаспаргазы и нативных форм L-аспарагиназы различна. Период полувыведения пэгаспаргазы при внутривенном введении значительно дольше, чем у нативной L-аспарагиназы — $5,73 \pm 3,24$ против $1,28 \pm 0,35$ дня соответственно [30, 34]. Наиболее короткий период полувыведения у L-аспарагиназы

(*Erwinia chrysanthemi*) — $0,65 \pm 0,13$ дня [35]. После окончания часовой внутривенной инфузии пэгаспаргазы аспарагин в плазме крови не обнаруживается, причем доступные для определения значения L-аспарагиназы сохраняются в плазме в течение как минимум 15 дней после первого введения пэгаспаргазы. Пэгаспаргаза, также как и нативные формы L-аспарагиназы, не проникает через гематоэнцефалический барьер, и в спинномозговой жидкости определяется менее 2,5 % введенной дозы [31]. К основным фармакодинамическим показателям L-аспарагиназы относят ее активность (концентрация в плазме), степень дезаминирования аспарагина и глутамин.

Множество публикаций посвящено определению наиболее эффективной дозы пэгаспаргазы ($500 \text{ ME}/\text{m}^2$, $1000 \text{ ME}/\text{m}^2$, $2000 \text{ ME}/\text{m}^2$, $2500 \text{ ME}/\text{m}^2$), режиму (1 раз в неделю, 2 раза в неделю, 1 раз в 3 недели) и способу ее введения (внутримышечно или внутривенно) [19, 20, 36–39]. «Онкаспар» одобрен для применения у детей и взрослых в дозе $2500 \text{ ME}/\text{m}^2$ (максимальная доза на 1 введение — 3750 ME) 1 раз в 2 недели внутримышечно или внутривенно [22, 34]. Некоторые исследовательские протоколы взрослых предусматривают введение пэгаспаргазы в дозе $1000 \text{ ME}/\text{m}^2$ 1 раз в 2 недели [40, 41]. Пэгаспаргазу в различных дозах применяют в качестве препарата первой линии во многих американских и европейских протоколах как у детей, так и у молодых взрослых (AIEOP BFM-ALL 2017, ALLTogether, CAALL F01, COG AALL1521, COG AALL1731, COG-AALL 1732, DFCI 16-001, GBTL1, PETHEMA 2013, TINI, TOTXVII и др.).

L-аспарагиназа является чужеродным белком для человека, поэтому после ее введения у части больных отмечаются реакции гиперчувствительности, которые сопровождаются выработкой антител к препарату и могут протекать даже без клинических проявлений. Частота их диагностики при проведении терапии нативной L-аспарагиназой *Escherichia coli* составляет от 15 до 73 % [42–47]. Циркулирующие антитела к L-аспарагиназе нивелируют ее активность, что приводит к развитию резистентности к препарату. Пэгаспаргаза характеризуется меньшей иммуногенностью и меньшим риском развития реакций гиперчувствительности [48]. При этом не получено значимых различий в результатах терапии при переводе на лечение пэгаспаргазой детей и взрослых, у которых были реакции на L-аспарагиназу *Escherichia coli* [42, 49].

В исследованиях, посвященных изучению частоты развития НЛР в зависимости от применения эквивалентных доз нативной L-аспарагиназы и пэгаспаргазы у детей и взрослых, не выявлено значимых различий в этих показателях, кроме частоты развития аллергических реакций [16, 46]. Наиболее распространенными осложнениями при применении пэгаспаргазы были: гепатотоксичность (75–91 %), гиперли-

пидемия (13–47 %), реакции гиперчувствительности (13–22 %), панкреатит (3–7 %), тромбозы и кровотечения (1–8 %) [15, 37, 41, 43, 50]. Не показано достоверных различий в частоте и тяжести развития НЛР в зависимости от способа введения пэгаспаргазы [19, 51]. Фармакокинетика L-аспарагиназы различна при внутримышечном и внутривенном введении препарата. При внутримышечном введении L-аспарагиназы максимальное снижение активности аспарагина в плазме отмечается только через 5 суток, в то время как при внутривенном — через 1–2 часа после окончания инфузии, что способствует при внутривенном введении более быстрому клиренсу лейкоцитарных клеток [52]. Информация о значимости способов введения препарата на терапевтический эффект и частоту НЛР весьма ограничена. Однако внутривенное введение L-аспарагиназы является предпочтительным, поскольку позволяет избавить больного от болезненных внутримышечных инъекций, что особенно актуально у детей. Несмотря на более чем 40-летний опыт использования L-аспарагиназы, оптимальные дозы, кратность и способы введения у различных подгрупп больных ОЛЛ остаются неизученными.

Значение применения пэгаспаргазы у взрослых больных ОЛЛ

Долгосрочные результаты выживаемости у детей и взрослых ОЛЛ значимо отличаются по данным центрального регистра программы Национального института рака США (National Cancer Institute, NCI) по надзору, эпидемиологии и результатам лечения (Surveillance, Epidemiology and End Results, SEER) за 1980–2017 гг.: 5-летняя выживаемость с 2010 г. больных в возрасте 40–59 лет составила 43 %, в возрасте 30–39 лет — 59 %, 20–39 лет — 59 %, 15–19 лет — 74 %, а у детей младше 15 лет — 93 % [53, 54]. В России показатель 10-летней ОВ детей с ОЛЛ составляет 92,8 % [2, 55].

В настоящее время несколькими исследовательскими группами показано, что долгосрочные результаты терапии молодых взрослых (16–39 лет) можно улучшить, применяя педиатрические режимы терапии ОЛЛ [56]. R. Ram и соавт. [56] выполнили метаанализ и системный обзор всех имеющихся сравнительных исследований по терапии молодых взрослых ОЛЛ: одна группа больных получала лечение по педиатрическим схемам, другая — по «взрослым» протоколам. Всего в анализ было включено 11 исследований (число больных составило 2489), результаты по которым были опубликованы с 2003 по 2009 г. Было показано, что у подростков и молодых взрослых с диагнозом ОЛЛ долгосрочные результаты лечения (3-летняя ОВ, частота достижения ПР, бессобытийная выживаемость (БСВ), вероятность развития рецидива (ВРР)) лучше при выполнении педиатрических программ по сравнению с протоколами

для взрослых [56]. Немецкая исследовательская группа (GMALL) также показала улучшение показателей выживаемости у подростков и молодых взрослых после внесения изменений согласно педиатрическим подходам терапии: замена нативной L-аспарагиназы на пегилированную, уменьшение продолжительности предфазы и замена преднизолона на дексаметазон, включение мониторинга минимальной остаточной болезни и его применение для определения показаний к трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток [57]. В итоге вышеперечисленных изменений удалось улучшить показатель 5-летней ОВ с 46 % («GMALL 05/93») до 65 % («GMALL 07/03») [57]. Французской исследовательской группой по изучению ОЛЛ проведен анализ, в который были включены 177 больных в возрасте 15–20 лет. Больным, включенным в исследование, проводили терапию по педиатрическому протоколу («FRALLE-93») или по химиотерапевтическим схемам лечения для взрослых («LALA-94A») [58]. Результаты, которые получены при применении «FRALLE-93», были достоверно лучше по сравнению с «LALA-94A»: частота ПР — 98 % против 81 % ($p = 0,002$) и БСВ как для В-ОЛЛ ($p = 0,0002$), так и для Т-ОЛЛ ($p = 0,05$). Данные о значимо лучших долгосрочных результатах выживаемости при применении педиатрических протоколов лечения у подростков и молодых взрослых ОЛЛ были получены итальянской группой ученых при сравнении эффективности педиатрических протоколов («AIEOP ALL 95» и «AIEOP ALL 2000») и схем лечения для взрослых («ALL 0496» и «ALL 2000») [59] и голландскими исследователями при сравнении программ лечения голландской детской онкологической группы (DCOG) и голландской группы по терапии ОЛЛ взрослых (HOVON) [60]. Основные отличия педиатрических схем заключаются в интенсивных программах терапии с короткими интервалами между курсами и применением пэгаспаргазы [57–60]. Дозы и кратность введений — не единственная причина улучшения результатов у молодых взрослых при применении педиатрических протоколов. Известно о значимых биологических различиях ОЛЛ взрослых и детей: у детей чаще диагностируют ОЛЛ с благоприятными молекулярно-цитогенетическими маркерами, а у взрослых — чаще с неблагоприятными [61].

Цель настоящей работы — определить частоту развития НЛР L-аспарагиназы у взрослых больных Ph-негативными ОЛЛ при лечении по протоколу «ОЛЛ-2016».

Материалы и методы

В многоцентровое проспективное рандомизированное исследование «ОЛЛ-2016» [40] с декабря 2016 г. по февраль 2023 г. были включены 313 больных с впервые установленным диагнозом «Ph-негативный ОЛЛ».

В электронную базу была введена информация по токсичности нативной L-аспарагиназы у 256 больных. Соотношение мужчин и женщин — 155:101. Медиана возраста — 32 (18–54) года. Выполнен анализ 1253 курсов, которые включали введение L-аспарагиназы: 228 курсов — на I фазе индукции, 217 — на II фазе индукции, 50 — на консолидации I, 160 — на консолидации II, 145 — на консолидации III, 131 — на консолидации IV, 116 — на консолидации V и 206 циклов (по 3 курса) поддерживающей терапии. Степень НЛР нативной L-аспарагиназы определяли согласно рекомендациям Национального института рака США (National Cancer Institute, NCI) версия 2 [62].

Статистический анализ. Для статистической обработки данных использовали программное обеспечение SAS 9.4.

Результаты

Признаки НЛР L-аспарагиназы отмечены у 67 (26 %) из 256 больных. Из 1253 проанализированных курсов, включавших введение L-аспарагиназы, на 102 (8 %) были диагностированы осложнения, обусловленные введением этого препарата. НЛР L-аспарагиназы 1–2-й степени были диагностированы у 34 (51 %) из 67 больных: аллергическая реакция — у 6 (18 %), тромбозы брахицефальных вен, ассоциированные с установкой венозного катетера, — у 2 (6 %), увеличение концентрации в сыворотке крови панкреатической амилазы и диастазы в моче, соответствующие 2-й степени, без клинических признаков панкреатита — у 3 (9 %), нарушение белково-синтетической функции печени — у 23 (68 %), гепатотоксичность (гипербилирубинемия, повышение трансаминаз) 1–2-й степени — у 15 (44 %).

НЛР L-аспарагиназы 3–4-й степени были диагностированы у 33 (49 %) больных. Из них 22 (67 %) больным терапия L-аспарагиназой была отменена. У этой группы больных НЛР развились на этапе индукционной терапии (медиана развития осложнений — 3-е введение препарата): у 11 (50 %) — анафилактический шок (3 % среди всех проанализированных больных), у 7 (32 %) — тромбозы сагиттальных синусов (2,7 % среди всей группы больных), у 3 (14 %) — острый панкреатит с клиническими проявлениями (1 % среди всей группы больных); у 1 (4 %) зарегистрирована тяжелая непереносимость препарата, которая была отнесена к 3-й степени НЛР, с учетом сохраняющихся признаков реакции более 24 часов (среди всех — менее 1 %). У 11 (4,3 %) из 256 больных нативная L-аспарагиназа была отменена на более поздних этапах терапии (консолидации III–V) по причинам развития: анафилактического шока — у 3 больных, тяжелых бронхоспазмов или аллергических реакций, плохо купирующихся антигистаминными препаратами и глюкокортикостероидами, — у 8 больных. Ни один больной не умер в результате НЛР нативной

Таблица 1. Характеристики больных, у которых диагностирована токсичность при применении нативной L-аспарагиназы на разных этапах терапии по протоколу «ОЛЛ-2016»

Table 1. Characteristics of patients diagnosed with toxicity when using native L-asparaginase at different stages of therapy to the ALL-2016 protocol

Характеристики Characteristics	Группа больных с ранней (на I–II фазах индукции) отменой нативной L-аспарагиназы (n = 22) Group of patients with early (phases 1–2 of induction) discontinuation of native L-asparaginase (n = 22)	Группа больных, получавших нативную L-аспарагиназу на этапах терапии (n = 234) Group of patients treated with native L-asparaginase (n = 234)	p
Возраст, медиана (разброс), годы Age, median (range), y.o.	33 (18–52)	31 (18–54)	0,32
Мужчины / женщины, n (%) Male / Female, n (%)	14 (64 %) / 8 (36 %)	141 (60 %) / 93 (40 %)	0,75
Имунофенотипический вариант ОЛЛ, n (%): Immunophenotypic variants of ALL, n (%):			0,5
В-ОЛЛ / B-ALL	15 (68 %)	125 (53 %)	0,5
T-ОЛЛ / T-ALL	7 (32 %)	98 (42 %)	
ОЛСФ / MPAL	0	11 (5 %)	
Гемоглобин исходно, медиана (разброс), г/л Hemoglobin initially, median (range), g/L	93 (64–142)	98 (51–160)	0,64
Лейкоциты исходно, медиана (разброс), $1 \times 10^9/\text{л}$ WBC initially, median (range), $1 \times 10^9/\text{L}$	5,02 (0,89–449)	12 (0,4–834)	0,16
Тромбоциты исходно, медиана (разброс), $1 \times 10^9/\text{л}$ Platelets initially, median (range), $1 \times 10^9/\text{L}$	35 (0–384)	55 (6–660)	0,95
Бластные клетки в костном мозге исходно, % Blast cells in the bone marrow initially, %	80,3 (1–96)	78 (0,2–99)	0,85

Примечание. ОЛСФ — острый лейкоз смешанного фенотипа; n — число больных.

Note. MPAL — mixed-phenotype acute leukemia; n — number of patients.

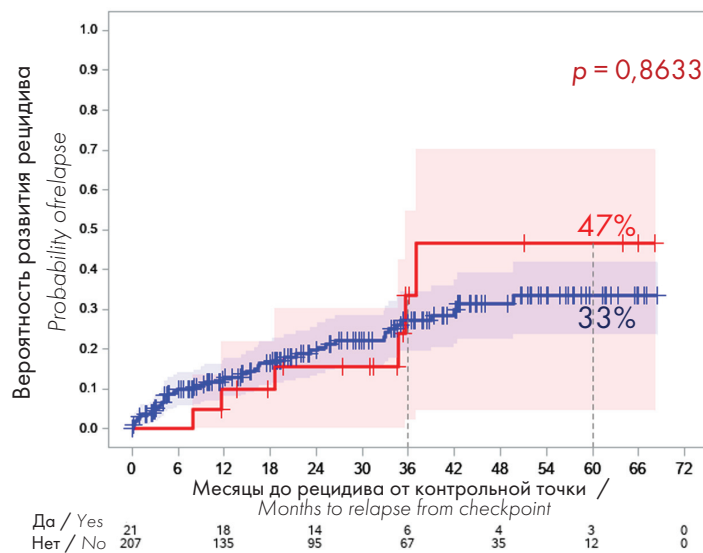
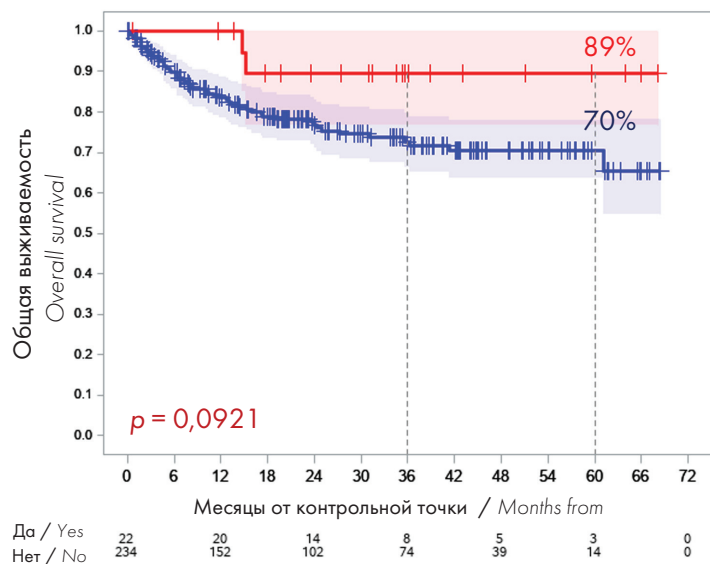


Рисунок 1. Общая выживаемость и вероятность развития рецидива у больных, получивших терапию по протоколу «ОЛЛ-2016», в зависимости от применения нативной L-аспарагиназы на этапах консолидации и поддерживающей терапии. Красная линия — группа больных, которым введение нативной формы L-аспарагиназы было прекращено («да»); синяя линия — группа больных, которым продолжили введение нативной формы L-аспарагиназы («нет»)

Figure 1. Overall survival and probability of relapse in patients treated according to the ALL-2016 protocol, depending on the use of native L-asparaginase at the stages of consolidation and maintenance therapy. Red line — the results of group of patients to discontinued native L-asparaginase (yes); blue line — the results of group of patients are had continuing treatment native L-asparaginase (no)

Л-аспарагиназы. Статистически достоверных различий при сравнении основных характеристик больных, которым была отменена Л-аспарагиназа в связи с развитием НЛР на этапах индукция ремиссии, и больных, которые продолжили терапию Л-аспарагиназой при проведении консолидации и поддерживающей терапии, не получено (табл. 1).

При анализе 5-летней ОВ и ВРР в представленных выше группах значимых различий не получено: ОВ — 89 % против 70 % ($p = 0,0921$), ВРР — 47 % против 33 % ($p = 0,8633$) (рис. 1).

Приводим клиническое наблюдение применения пэгаспаргазы у больного острым лейкозом смешанного фенотипа, получившего лечение по протоколу «ОЛЛ-2016».

Клиническое наблюдение

Больной, мужчина, в возрасте 31 года, в декабре 2016 г. впервые отметил появление припухлости в левой поднижнечелюстной области и ежедневные эпизоды повышения температуры тела до 38 °С в вечерние часы. В клиническом анализе крови 16.12.2016: гемоглобин — 135 г/л, лейкоциты — $2,85 \times 10^9$ /л, тромбоциты — 153×10^9 /л. Была выполнена пункционная биопсия увеличенного подчлюстного лимфатического узла 24.12.2016. При морфологическом исследовании получены данные, свидетельствующие о реактивной гиперплазии лимфатической ткани. В связи с развитием тромбоцитопении до 98×10^9 /л и сохраняющейся фебрильной лихорадкой в вечерние часы он был госпитализирован в стационар, где была выполнена пункция костного мозга. По данным миелограммы, бластные клетки составили 18,9 %. С направительным диагнозом «острый лейкоз» больной был госпитализирован в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России. При обследовании в миелограмме обнаружили 36,8 % бластных клеток, при иммунофенотипировании опухолевые клетки экспрессировали CD45⁺ CD34⁺ CD117⁺ CD38⁺ CD99⁺ CD11c⁺ CD13⁺ CD33⁺ CD64⁺ CD65⁺ CD2⁺ CD7⁺ суCD3. На основании полученных данных больному был установлен диагноз «Острый лейкоз смешанного фенотипа (Т/миелоидный вариант), протекающий с вовлечением лимфатических узлов средостения и периферических лимфатических узлов». С 13.01.2017 была начата терапия по протоколу «ОЛЛ-2016». После предфазы, которая включала преднизолон, у больного была достигнута клинко-гематологическая ремиссия (бластные клетки в костном мозге составили 1,6 %, отмечено значимое уменьшение лимфатических узлов средостения и периферических лимфатических узлов). Больному была продолжена терапия по протоколу «ОЛЛ-2016». На этапе I фазы индукции введения нативной Л-аспарагиназы не сопровождалась НЛР. Однако третья инфузия Л-аспарагиназы (II фазы индукции) у больного

осложнилась развитием гиперемии кожных покровов, появлением высыпаний по типу крапивницы, развитием бронхоспазма, несмотря на премедикацию антигистаминными препаратами. Реакция была купирована введением дексаметазона (суммарная доза — 12 мг). На всех последующих этапах, перед каждым введением нативной Л-аспарагиназы, премедикация включала дексаметазон и антигистаминные препараты. Однако на этом фоне развивались эпизоды бронхоспазма. В связи с этим на этапе консолидации II введения Л-аспарагиназы выполняли более продолжительное время и с прежней премедикацией. Однако на этапе консолидации III развился эпизод бронхоспазма, что явилось показанием для отмены нативной Л-аспарагиназы. Других признаков токсичности препарата у больного на всех этапах терапии не отмечено. В связи с наличием пэгаспаргазы по месту жительства в стационаре больному были выполнены введения препарата на этапах консолидации IV–V, а также 6 курсов поддерживающей терапии. Пэгаспаргазу вводили в дозе 1000 МЕ/м² (индивидуальная доза составила 2000 МЕ внутривенно одно введение вместо двух нативной Л-аспарагиназы). При инфузии этого препарата у больного не было зарегистрировано аллергических реакций, в том числе кожных проявлений и эпизодов бронхоспазма и других признаков токсичности. В августе 2019 г. терапия по протоколу «ОЛЛ-2016» была завершена. На основании полученных результатов обследования, выполненного в феврале 2023 г., у больного сохраняется клинко-гематологическая ремиссия.

Обсуждение

Пэгаспаргаза включена во многие программы лечения ОЛЛ у детей. Применение этой формы препарата по сравнению с применением нативной Л-аспарагиназы достоверно значительно улучшает долгосрочные результаты терапии у детей с ОЛЛ [16, 20, 63]. Кроме этого, несколькими исследовательскими группами по изучению ОЛЛ показано, что у подростков и молодых взрослых применение педиатрических протоколов с включением пэгаспаргазы является более эффективным [56–59]. Одним из преимуществ фармакокинетики этого препарата является длительная его персистенция, что позволяет вводить пэгаспаргазу в два раза реже, что имеет значение при лечении детей с ОЛЛ. Большая часть публикаций, посвященных изучению выбора наиболее эффективных программ у подростков и молодых взрослых, представляла собой ретроспективный анализ: исследования не были рандомизированными и включали оценку минимальной остаточной болезни на протоколах с пэгаспаргазой в отличие от протоколов с нативной Л-аспарагиназой [57]. Эти перечисленные факторы также могли повлиять на показатели выживаемости. Ни в одном из опубликованных исследований у взрослых больных с впервые уста-

новленным диагнозом ОЛЛ не установлено улучшения долгосрочных результатов терапии при применении именно пэгаспаргазы. Исследователями из Китая был выполнен ретроспективный анализ, который включал больных старше 14 лет с *de nova* ОЛЛ ($n = 122$). В этом исследовании сравнили эффективность пэгаспаргазы и L-аспарагиназы *Escherichia coli* на этапе индукции ремиссии ОЛЛ [64]. Значимых различий между сравниваемыми группами по частоте достижения полного ответа (95,65 % против 90,79 %; $p = 0,481$), по ОВ (14,07 мес. против 16,29 мес.; $p = 0,972$) и медиане безрецидивной выживаемости (БРВ) (10 мес. против 8,97 мес.; $p = 0,22$) не установлено. У больных моложе 35 лет БРВ была более продолжительной в группе больных, получавших пэгаспаргазу, чем в группе L-аспарагиназы *Escherichia coli* (10,93 мес. против 8,97 мес.; $p = 0,037$) [64]. При анализе группы больных старше 35 лет достоверных преимуществ пэгаспаргазы не показано, как и в общей группе. Кроме этого, получены сопоставимые данные по частоте развивающихся НЛР при терапии разными формами L-аспарагиназы, включая аллергические реакции, клинико-лабораторные признаки повреждения поджелудочной железы, печени и почек. При применении пэгаспаргазы по сравнению с нативными формами L-аспарагиназы отмечены: более длительно сохраняющиеся изменения в коагулограмме (удлинение активированного частичного тромбопластинового времени более чем на 10 сек. и/или уменьшение концентрации фибриногена в плазме менее 1,5 г/л) ($9,80 \pm 5,51$ дня против $6,80 \pm 4,21$ дня; $p = 0,002$), более продолжительные периоды агранулоцитоза ($18,89 \pm 8,79$ дня против $12,03 \pm 8,34$ дня; $p < 0,01$) и более высокая частота инфекционных осложнений 4–5-й степени (22,73 % против 7,25 %; $p = 0,018$). Но это не сопровождалось увеличением количества случаев кровотечений или смертей, связанных с инфекцией у больных, получавших пэгаспаргазу [65]. В испанском наблюдательном исследовании у больных впервые диагностированным Рн-негативным ОЛЛ группы высокого риска не было получено статистически значимых различий между группами, получавшими L-аспарагиназу *Escherichia coli* ($n = 91$) и пэгаспаргазу ($n = 35$): по достижению ПР после I фазы индукции (86 % против 86 %; $p = 1$), показателям 3-летней ОВ (60 % против 57 %; $p = 0,872$) и БРВ (40 % против 58 %; $p = 0,302$) [65]. Достоверных различий в частоте диагностики НЛР на этапе индукции также не выявлено. Однако у больных, которым выполнены введения пэгаспаргазы на этапах консолидации, достоверно чаще были отмечены признаки гепатотоксичности (11 % против 3 %; $p = 0,009$) и коагуляционные изменения (5 % против 0,4 %; $p = 0,014$) по сравнению с больными, которым вводили нативные формы L-аспарагиназы. Как и в исследовании, выполненном китайскими авторами, это не привело к уве-

личению количества летальных случаев, связанных с токсичностью пэгаспаргазы [65], но при этом в обоих исследованиях не установлены достоверные различия в частоте развития реакций гиперчувствительности [64, 65]. По данным российского многоцентрового проспективного рандомизированного исследования «ОЛЛ-2016» не удалось показать, что отмена нативной L-аспарагиназы на индукционных этапах из-за развившейся токсичности отрицательно влияет на долгосрочные результаты терапии. Также не получено достоверных различий при оценке 5-летней ОВ и ВРР, однако исследование не включало применение пэгаспаргазы, не предполагало изучение особенностей метаболизма аспарагиназы (активность L-аспарагиназы, концентрации аспарагина и глутамин в плазме после введения, наличие антител к аспарагиназе) и оценки влияния этих показателей на долгосрочные результаты выживаемости. Таким образом, результаты данного исследования не позволяют оценить преимущества применения различных форм аспарагиназы у взрослых больных ОЛЛ.

Выполненный анализ данных показал, что уменьшение сроков применения L-аспарагиназы достоверно не повлияло на отдаленные результаты у взрослых. Часть исследований показала преимущество пэгаспаргазы за счет уменьшения частоты развития реакций гиперчувствительности по сравнению с нативными формами аспарагиназы. Известно, что гиперчувствительность к L-аспарагиназе часто ассоциирована с образованием антител, которые нейтрализуют активность препарата. Предотвращение развития этих реакций позволит увеличить эффективность лечения. В некоторых публикациях показано, что отмена или уменьшение дозы аспарагиназы ассоциированы с худшими долгосрочными результатами терапии [66]. «Тихая инактивация» аспарагиназы может происходить при образовании «немых» антител, когда клинически реакции гиперчувствительности не проявляются.

Таким образом, в реальной клинической практике в первой линии терапии ОЛЛ у взрослых возможность применения пэгаспаргазы важна при развитии реакций гиперчувствительности на нативную L-аспарагиназу. Данные настоящего исследования показали, что около 6 % больных нуждаются в смене нативной формы L-аспарагиназы на пегилированную форму в связи с тяжелыми проявлениями непереносимости, особенно это важно у больных, у которых развиваются бронхоспазмы и аллергические реакции, не купируемые в течение 24 часов после введения нативной L-аспарагиназы. Представленное клиническое наблюдение демонстрирует особенности введения пэгаспаргазы и ее хорошую переносимость у больного с ранее развившейся тяжелой реакцией на нативную форму препарата.

Литература

1. Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2021.
2. Валиев Т.Т., Шервашидзе М.А., Осипова И.В. и др. Протокол ALL-IC BFM 2002: результаты лечения острого лимфобластного лейкоза у детей в рамках многоцентрового клинического исследования. Клиническая онкогематология. 2022; 15(2): 119–29. DOI: 10.21320/2500-2139-2022-15-2-119-129.
3. Kantarjian H., Thomas D., O'Brien S., et al. Long-term follow-up results of hyperfractionated cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and dexamethasone (Hyper-CVAD), a dose-intensive regimen, in adult acute lymphocytic leukemia. *Cancer*. 2004; 101(12): 2788–801. DOI: 10.1002/cncr.20668.
4. Sive J.I., Buck G., Fielding A., et al. Outcomes in older adults with acute lymphoblastic leukaemia (ALL): Results from the international MRC UKALL XII/ECOG2993 trial. *Br J Haematol*. 2012; 157(4): 463–71. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2012.09095.x.
5. Jabbour E., O'Brien S., Konopleva M., Kantarjian H. New insights into the pathophysiology and therapy of adult acute lymphoblastic leukemia. *Cancer*. 2015; 121(15): 2517–28. DOI: 10.1002/cncr.29383.
6. Paul S., Kantarjian H., Jabbour E.J. Adult acute lymphoblastic leukemia. *Mayo Clin Proc*. 2016; 91(11): 1645–66. DOI: 10.1016/j.mayocp.2016.09.010.
7. Aldoss I., Forman S.J., Pullarkat V. Acute lymphoblastic leukemia in the older adult. *J Oncol Pract*. 2019; 15(2): 67–75. DOI: 10.1200/JOP.18.00271.
8. Moorman A.V. The clinical relevance of chromosomal and genomic abnormalities in B-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia. *Blood Rev*. 2012; 26(3): 123–35. DOI: 10.1016/j.blre.2012.01.001.
9. Rytting M.E., Thomas D.A., O'Brien S.M., et al. Augmented Berlin-Frankfurt-Münster therapy in adolescents and young adults (AYAs) with acute lymphoblastic leukemia (ALL). *Cancer*. 2014; 120(23): 3660–8. DOI: 10.1002/cncr.28930.
10. DeAngelo D.J., Stevenson K.E., Dahlberg S.E., et al. Long-term outcome of a pediatric-inspired regimen used for adults aged 18–50 years with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*. 2015; 29(3): 526–34. DOI: 10.1038/leu.2014.229.
11. Stock W., Luger S.M., Advani A.S., et al. A pediatric regimen for older adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia: Results of CALGB 10403. *Blood*. 2019; 133(14): 1548–59. DOI: 10.1182/blood-2018-10-881961.
12. Bussolati O., Belletti S., Uggeri J., et al. Characterization of apoptotic phenomena induced by treatment with L-asparaginase in NIH3T3 cells. *Exp Cell Res*. 1995; 220(2): 283–91. DOI: 10.1006/excr.1995.1317.
13. Коркина Ю.С., Валиев Т.Т. L-Аспарагиназа: новое об известном препарате. Педиатрическая фармакология. 2021; 18(3): 227–32. DOI: 10.15690/pf.v18i3.2282.
14. Abshire T.C., Pollock B.H., Billett A.L., et al. Weekly polyethylene glycol conjugated L-asparaginase compared with biweekly dosing produces superior induction remission rates in childhood relapsed acute lymphoblastic leukemia: A Pediatric Oncology Group Study. *Blood*. 2000; 96(5): 1709–15. DOI: 10.1182/blood.V96.5.1709.
15. Silverman L.B., Gelber R.D., Dalton V.K., et al. Improved outcome for children with acute lymphoblastic leukemia: Results of Dana-Farber Consortium Protocol 91-01. *Blood*. 2001; 97(5): 1211–8. DOI: 10.1182/blood.V97.5.1211.
16. Avramis V.I., Sencer S., Periclou A.P., et al. A randomized comparison of native *Escherichia coli* asparaginase and polyethylene glycol conjugated asparaginase for treatment of children with newly diagnosed standard-risk acute lymphoblastic leukemia: A Children's Cancer Group study. *Blood*. 2002; 99(6): 1986–94. DOI: 10.1182/blood.V99.6.1986.

References

1. Kaprin A.D., Starinsky V.V., Shakhzadova A.O. (eds). Malignant neoplasms in Russia in 2020 (morbidity and mortality). Moscow: P.A. Herzen Moscow Research Oncological Institute — National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2021. (In Russian).
2. Valiev T.T., Shervashidze M.A., Osipova I.V., et al. Protocol ALL-IC BFM 2002: Results of treatment of acute lymphoblastic leukemia in children in a multicenter clinical trial. *Klinicheskaya onkogematologiya*. 2022; 15(2): 119–29. DOI: 10.21320/2500-2139-2022-15-2-119-129. (In Russian).
3. Kantarjian H., Thomas D., O'Brien S., et al. Long-term follow-up results of hyperfractionated cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and dexamethasone (Hyper-CVAD), a dose-intensive regimen, in adult acute lymphocytic leukemia. *Cancer*. 2004; 101(12): 2788–801. DOI: 10.1002/cncr.20668.
4. Sive J.I., Buck G., Fielding A., et al. Outcomes in older adults with acute lymphoblastic leukaemia (ALL): Results from the international MRC UKALL XII/ECOG2993 trial. *Br J Haematol*. 2012; 157(4): 463–71. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2012.09095.x.
5. Jabbour E., O'Brien S., Konopleva M., Kantarjian H. New insights into the pathophysiology and therapy of adult acute lymphoblastic leukemia. *Cancer*. 2015; 121(15): 2517–28. DOI: 10.1002/cncr.29383.
6. Paul S., Kantarjian H., Jabbour E.J. Adult acute lymphoblastic leukemia. *Mayo Clin Proc*. 2016; 91(11): 1645–66. DOI: 10.1016/j.mayocp.2016.09.010.
7. Aldoss I., Forman S.J., Pullarkat V. Acute lymphoblastic leukemia in the older adult. *J Oncol Pract*. 2019; 15(2): 67–75. DOI: 10.1200/JOP.18.00271.
8. Moorman A.V. The clinical relevance of chromosomal and genomic abnormalities in B-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia. *Blood Rev*. 2012; 26(3): 123–35. DOI: 10.1016/j.blre.2012.01.001.
9. Rytting M.E., Thomas D.A., O'Brien S.M., et al. Augmented Berlin-Frankfurt-Münster therapy in adolescents and young adults (AYAs) with acute lymphoblastic leukemia (ALL). *Cancer*. 2014; 120(23): 3660–8. DOI: 10.1002/cncr.28930.
10. DeAngelo D.J., Stevenson K.E., Dahlberg S.E., et al. Long-term outcome of a pediatric-inspired regimen used for adults aged 18–50 years with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*. 2015; 29(3): 526–34. DOI: 10.1038/leu.2014.229.
11. Stock W., Luger S.M., Advani A.S., et al. A pediatric regimen for older adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia: Results of CALGB 10403. *Blood*. 2019; 133(14): 1548–59. DOI: 10.1182/blood-2018-10-881961.
12. Bussolati O., Belletti S., Uggeri J., et al. Characterization of apoptotic phenomena induced by treatment with L-asparaginase in NIH3T3 cells. *Exp Cell Res*. 1995; 220(2): 283–91. DOI: 10.1006/excr.1995.1317.
13. Korkina Y.S., Valiev T.T. L-asparaginase: New about well-known drug. *Pediatricheskaya farmakologiya*. 2021; 18(3): 227–32. DOI: 10.15690/pf.v18i3.2282. (In Russian).
14. Abshire T.C., Pollock B.H., Billett A.L., et al. Weekly polyethylene glycol conjugated L-asparaginase compared with biweekly dosing produces superior induction remission rates in childhood relapsed acute lymphoblastic leukemia: A Pediatric Oncology Group Study. *Blood*. 2000; 96(5): 1709–15. DOI: 10.1182/blood.V96.5.1709.
15. Silverman L.B., Gelber R.D., Dalton V.K., et al. Improved outcome for children with acute lymphoblastic leukemia: Results of Dana-Farber Consortium Protocol 91-01. *Blood*. 2001; 97(5): 1211–8. DOI: 10.1182/blood.V97.5.1211.
16. Avramis V.I., Sencer S., Periclou A.P., et al. A randomized comparison of native *Escherichia coli* asparaginase and polyethylene glycol conjugated asparaginase for treatment of children with newly diagnosed standard-risk acute lymphoblastic leukemia: A Children's Cancer Group study. *Blood*. 2002; 99(6): 1986–94. DOI: 10.1182/blood.V99.6.1986.

17. Asselin B.L., Whitin J.C., Coppola D.J., et al. Comparative pharmacokinetic studies of three asparaginase preparations. *J Clin Oncol.* 1993; 11(9): 1780–6. DOI: 10.1200/JCO.1993.11.9.1780.
18. Asselin B.L. The three asparaginase. Comparative pharmacology and optimal use in childhood leukemia. *Adv Exp Med Biol.* 1999; 457: 621–9.
19. Douer D., Yampolsky H., Cohen L. Pharmacodynamics and safety of intravenous pegaspargase during remission induction in adults aged 55 years or younger with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia. *Blood.* 2007; 109(7): 2744–50. DOI: 10.1182/blood-2006-07-035006.
20. Rizzari C., Citterio M., Zucchetti M., et al. A pharmacological study on pegylated asparaginase used in front-line treatment of children with acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica.* 2006; 91(1): 24–31.
21. Dinndorf P.A., Gootenberg J., Cohen M.H., et al. FDA drug approval summary: pegaspargase (oncaspar) for the first-line treatment of children with acute lymphoblastic leukemia (ALL). *Oncologist.* 2007; 12(8): 991–8. DOI: 10.1634/theoncologist.12-8-991.
22. Государственный реестр лекарственных средств. URL: <https://glrs.rosminzdrav.ru>.
23. Kidd J.G. Regression of transplanted lymphomas induced *in vivo* by means of normal Guinea pig serum. I. Course of transplanted cancers of various kinds in mice and rats given Guinea pig serum, horse serum, or rabbit serum. *J Exp Med.* 1953; 98(6): 565–82. DOI: 10.1084/jem.98.6.565.
24. Broome J.D. Evidence that the L-asparaginase activity of guinea pig serum is responsible for its antilymphoma effects. *Nature.* 1961; 191(4793): 1114–5. DOI: 10.1038/1911114a0.
25. Ho D.H., Whitecar J.P., Luce J.K., Frei E. 3rd. L-asparagine requirement and the effect of L-asparaginase on the normal and leukemic human bone marrow. *Cancer Res.* 1970; 30(2): 466–72.
26. Dolowy W.C., Henson D., Cornet J., Sellin H. Toxic and antineoplastic effects of L-asparaginase. Study of mice with lymphoma and normal monkeys and report on a child with leukemia. *Cancer.* 1966; 19(12): 1813–9. DOI: 10.1002/1097-0142(196612)19:12<1813::aid-cnrc2820191208>3.0.co;2-e.
27. Hill J.M., Roberts J., Loeb E., et al. L-asparaginase therapy for leukemia and other malignant neoplasms. Remission in human leukemia. *JAMA.* 1967; 202(9): 882–8. DOI: 10.1001/jama.1967.03130220070012.
28. Oettgen H.F., Stephenson P.A., Schwartz M.K., et al. Toxicity of *E. coli* L-asparaginase in man. *Cancer.* 1970; 25(2): 253–78. DOI: 10.1002/1097-0142(197002)25:2<253::aid-cnrc2820250204>3.0.co;2-u.
29. Lomelino C.L., Andring J.T., McKenna R., Kilberg M.S. Asparagine synthetase: Function, structure, and role in disease. *J Biol Chem.* 2017; 292(49): 19952–8. DOI: 10.1074/jbc.R117.819060.
30. Narta U.K., Kanwar S.S., Azmi W. Pharmacological and clinical evaluation of L-asparaginase in the treatment of leukemia. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2007; 61(3): 208–21. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2006.07.009.
31. Riccardi R., Holcenberg J.S., Glaubiger D.L., et al. L-asparaginase pharmacokinetics and asparagine levels in cerebrospinal fluid of rhesus monkeys and humans. *Cancer Res.* 1981; 41(11 Pt 1): 4554–8.
32. Hannun Y.A. Apoptosis and the dilemma of cancer chemotherapy. *Blood.* 1997; 89(6): 1845–53. DOI: 10.1182/blood.V89.6.1845.
33. Panosyan E.H., Avramis V.I., Seibel N.L., et al. Glutamine (Gln) deamination by asparaginases (ASNases) in children with higher risk acute lymphoblastic leukemia (HR ALL), (CCII-1961 study). *Blood.* 2002; 100(11): 759A–60A.
34. Servier Pharmaceuticals. Oncaspar (pegaspargase): US prescribing information; 2021. URL: <http://www.fda.gov>.
35. Jazz Pharmaceuticals. Rylaze (asparaginase *Erwinia Chrysanthemi* (recombinant)-rywn): US prescribing information. URL: <http://www.fda.gov>.

36. Hawkins D.S., Park J.R., Thomson B.G., et al. Asparaginase pharmacokinetics after intensive polyethylene glycol-conjugated L-asparaginase therapy for children with relapsed acute lymphoblastic leukemia. *Clin Cancer Res.* 2004; 10(16): 5335–41. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-04-0222.
37. Müller H.J., Löning L., Horn A., et al. Pegylated asparaginase (Oncaspar) in children with ALL: Drug monitoring in reinduction according to the ALL/NHL-BFM 95 protocols. *Br J Haematol.* 2000; 110(2): 379–84. DOI: 10.1046/j.1365-2141.2000.02187.x.
38. Müller H.J., Beier R., da Palma J.C., et al. PEG-asparaginase (Oncaspar) 2500 U/m² BSA in reinduction and relapse treatment in the ALL/NHL-BFM protocols. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2002; 49(2): 149–54. DOI: 10.1007/s00280-001-0391-5.
39. Vieira Pinheiro J.P., Müller H.J., Schwabe D., et al. Drug monitoring of low-dose PEG-asparaginase (Oncaspar) in children with relapsed acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol.* 2001; 113(1): 115–9. DOI: 10.1046/j.1365-2141.2001.02680.x.
40. Алгоритмы диагностики и протоколы лечения заболеваний системы крови. Под ред. В.Г. Савченко. М.: Практика; 2018: 887–959.
41. Patel B., Kirkwood A.A., Dey A., et al. Pegylated-asparaginase during induction therapy for adult acute lymphoblastic leukaemia: Toxicity data from the UKALL14 trial. *Leukemia.* 2017; 31(1): 58–64. DOI: 10.1038/leu.2016.219.
42. Larson R.A., Fretzin M.H., Dodge R.K., Schiffer C.A. Hypersensitivity reactions to L-asparaginase do not impact on the remission duration of adults with acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia.* 1998; 12(5): 660–5. DOI: 10.1038/sj.leu.2401007.
43. Graham M.L. Pegaspargase: A review of clinical studies. *Adv Drug Deliv Rev.* 2003; 55(10): 1293–302. DOI: 10.1016/s0169-409x(03)00110-8.
44. Aldoss I., Douer D. How I treat the toxicities of pegasparaginase in adults with acute lymphoblastic leukemia. *Blood.* 2020; 135(13): 987–95. DOI: 10.1182/blood.2019002132.
45. Schorin M.A., Blattner S., Gelber R.D., et al. Treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia: Results of Dana-Farber Cancer Institute/Children's Hospital Acute Lymphoblastic Leukemia Consortium Protocol 85-01. *J Clin Oncol.* 1994; 12(4): 740–7. DOI: 10.1200/JCO.1994.12.4.740.
46. Stock W., Douer D., DeAngelo D.J., et al. Prevention and management of asparaginase/pegasparaginase-associated toxicities in adults and older adolescents: Recommendations of an expert panel. *Leuk Lymphoma.* 2011; 52(12): 2237–53. DOI: 10.3109/10428194.2011.596963.
47. Killander D., Dohlwitz A., Engstedt L., et al. Hypersensitive reactions and antibody formation during L-asparaginase treatment of children and adults with acute leukemia. *Cancer.* 1976; 37(1): 220–8. DOI: 10.1002/1097-0142(197601)37:1<220::aid-cncr2820370132>3.0.co;2-w.
48. Park Y.K., Abuchowski A., Davis S., Davis F. Pharmacology of *Escherichia coli*-L-asparaginase polyethylene glycol adduct. *Anticancer Res.* 1981; 1(6): 373–6.
49. Woo M.H., Hak L.J., Storm M.C., et al. Hypersensitivity or development of antibodies to asparaginase does not impact treatment outcome of childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol.* 2000; 18(7): 1525–32. DOI: 10.1200/JCO.2000.18.7.1525.
50. Bender C., Maese L., Carter-Febres M., Verma A. Clinical utility of pegaspargase in children, adolescents and young adult patients with acute lymphoblastic leukemia: A review. *Blood Lymphat Cancer.* 2021; 11: 25–40. DOI: 10.2147/BLCTT.S245210.
51. Hasan H., Shaikh O.M., Rassekh S.R., et al. Comparison of hypersensitivity rates to intravenous and intramuscular PEG-asparaginase in children with acute lymphoblastic leukemia: A meta-analysis and systematic review. *Pediatr Blood Cancer.* 2017; 64(1): 81–8. DOI: 10.1002/pbc.26200.
36. Hawkins D.S., Park J.R., Thomson B.G., et al. Asparaginase pharmacokinetics after intensive polyethylene glycol-conjugated L-asparaginase therapy for children with relapsed acute lymphoblastic leukemia. *Clin Cancer Res.* 2004; 10(16): 5335–41. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-04-0222.
37. Müller H.J., Löning L., Horn A., et al. Pegylated asparaginase (Oncaspar) in children with ALL: Drug monitoring in reinduction according to the ALL/NHL-BFM 95 protocols. *Br J Haematol.* 2000; 110(2): 379–84. DOI: 10.1046/j.1365-2141.2000.02187.x.
38. Müller H.J., Beier R., da Palma J.C., et al. PEG-asparaginase (Oncaspar) 2500 U/m² BSA in reinduction and relapse treatment in the ALL/NHL-BFM protocols. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2002; 49(2): 149–54. DOI: 10.1007/s00280-001-0391-5.
39. Vieira Pinheiro J.P., Müller H.J., Schwabe D., et al. Drug monitoring of low-dose PEG-asparaginase (Oncaspar) in children with relapsed acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol.* 2001; 113(1): 115–9. DOI: 10.1046/j.1365-2141.2001.02680.x.
40. Savchenko V.G. (ed). Algorithms for diagnosis and protocols for the treatment of the blood system diseases. Moscow: Praktika; 2018: 887–959. (In Russian.).
41. Patel B., Kirkwood A.A., Dey A., et al. Pegylated-asparaginase during induction therapy for adult acute lymphoblastic leukaemia: Toxicity data from the UKALL14 trial. *Leukemia.* 2017; 31(1): 58–64. DOI: 10.1038/leu.2016.219.
42. Larson R.A., Fretzin M.H., Dodge R.K., Schiffer C.A. Hypersensitivity reactions to L-asparaginase do not impact on the remission duration of adults with acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia.* 1998; 12(5): 660–5. DOI: 10.1038/sj.leu.2401007.
43. Graham M.L. Pegaspargase: A review of clinical studies. *Adv Drug Deliv Rev.* 2003; 55(10): 1293–302. DOI: 10.1016/s0169-409x(03)00110-8.
44. Aldoss I., Douer D. How I treat the toxicities of pegasparaginase in adults with acute lymphoblastic leukemia. *Blood.* 2020; 135(13): 987–95. DOI: 10.1182/blood.2019002132.
45. Schorin M.A., Blattner S., Gelber R.D., et al. Treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia: Results of Dana-Farber Cancer Institute/Children's Hospital Acute Lymphoblastic Leukemia Consortium Protocol 85-01. *J Clin Oncol.* 1994; 12(4): 740–7. DOI: 10.1200/JCO.1994.12.4.740.
46. Stock W., Douer D., DeAngelo D.J., et al. Prevention and management of asparaginase/pegasparaginase-associated toxicities in adults and older adolescents: Recommendations of an expert panel. *Leuk Lymphoma.* 2011; 52(12): 2237–53. DOI: 10.3109/10428194.2011.596963.
47. Killander D., Dohlwitz A., Engstedt L., et al. Hypersensitive reactions and antibody formation during L-asparaginase treatment of children and adults with acute leukemia. *Cancer.* 1976; 37(1): 220–8. DOI: 10.1002/1097-0142(197601)37:1<220::aid-cncr2820370132>3.0.co;2-w.
48. Park Y.K., Abuchowski A., Davis S., Davis F. Pharmacology of *Escherichia coli*-L-asparaginase polyethylene glycol adduct. *Anticancer Res.* 1981; 1(6): 373–6.
49. Woo M.H., Hak L.J., Storm M.C., et al. Hypersensitivity or development of antibodies to asparaginase does not impact treatment outcome of childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol.* 2000; 18(7): 1525–32. DOI: 10.1200/JCO.2000.18.7.1525.
50. Bender C., Maese L., Carter-Febres M., Verma A. Clinical utility of pegaspargase in children, adolescents and young adult patients with acute lymphoblastic leukemia: A review. *Blood Lymphat Cancer.* 2021; 11: 25–40. DOI: 10.2147/BLCTT.S245210.
51. Hasan H., Shaikh O.M., Rassekh S.R., et al. Comparison of hypersensitivity rates to intravenous and intramuscular PEG-asparaginase in children with acute lymphoblastic leukemia: A meta-analysis and systematic review. *Pediatr Blood Cancer.* 2017; 64(1): 81–8. DOI: 10.1002/pbc.26200.

52. Баранова О.Ю. Онкаспар в лечении острого лимфобластного лейкоза. Клиническая онкогематология. 2008; 1(3): 227–32.
53. Sasaki K., Jabbour E., Short N.J., et al. Acute lymphoblastic leukemia: A population-based study of outcome in the United States based on the surveillance, epidemiology, and end results (SEER) database, 1980–2017. *Am J Hematol.* 2021; 96(6): 650–8. DOI: 10.1002/ajh.26156.
54. Pulte D., Gondos A., Brenner H. Improvement in survival in younger patients with acute lymphoblastic leukemia from the 1980s to the early 21st century. *Blood.* 2009; 113(7): 1408–11. DOI: 10.1182/blood-2008-06-164863.
55. Шервашидзе М.А., Валиев Т.Т. Совершенствование программ терапии острого лимфобластного лейкоза у детей: акцент на минимальную остаточную болезнь. Онкогематология. 2020; 15(3): 12–26. DOI: 10.17650/1818-8346-2020-15-3-12-26.
56. Ram R., Wolach O., Vidal L., et al. Adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia have a better outcome when treated with pediatric-inspired regimens: Systematic review and meta-analysis. *Am J Hematol.* 2012; 87(5): 472–8. DOI: 10.1002/ajh.23149.
57. Gökbuget N., Beck J., Brandt K., et al. Significant Improvement of outcome in Adolescents and Young adults (AYAs) aged 15–35 years with Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) with a pediatric derived adult ALL protocol; results of 1529 AYAs in 2 consecutive trials of the German Multicenter Study Group For Adult ALL (GMALL). *Blood.* 2013; 122(21): 839. DOI: 10.1182/blood.V122.21.839.839.
58. Boissel N., Auclerc M.F., Lhéritier V., et al. Should adolescents with acute lymphoblastic leukemia be treated as old children or young adults? Comparison of the French FRALLE-93 and LALA-94 trials. *J Clin Oncol.* 2003; 21(5): 774–80. DOI: 10.1200/JCO.2003.02.053.
59. de Bont J.M., Holt B., Dekker A.W., et al. Significant difference in outcome for adolescents with acute lymphoblastic leukemia treated on pediatric vs adult protocols in the Netherlands. *Leukemia.* 2004; 18(12): 2032–5. DOI: 10.1038/sj.leu.2403538.
60. Testi A.M., Attarbaschi A., Valsecchi M.G., et al. Outcome of adolescent patients with acute lymphoblastic leukaemia aged 10–14 years as compared with those aged 15–17 years: Long-term results of 1094 patients of the AIEOP-BFM ALL 2000 study. *Eur J Cancer.* 2019; 122: 61–71. DOI: 10.1016/j.ejca.2019.09.004.
61. Roberts K.G. Genetics and prognosis of ALL in children vs adults. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2018; 2018(1): 137–45. DOI: 10.1182/asheducation-2018.1.137.
62. Shimizu T., Saijo N. Common toxicity criteria: Version 2.0, an improved reference for grading the adverse reaction of cancer treatment. *Nihon Rinsho.* 2003; 61(6): 937–42.
63. Протокол для лечения детей и взрослых с первичной острой лимфобластной лейкоемией в возрасте от 1 года до 50 лет. URL: <https://fnkc.ru/docs/ALLMB2015.pdf>.
64. Liang J., Shi P., Guo X., et al. A retrospective comparison of *Escherichia coli* and polyethylene glycol-conjugated asparaginase for the treatment of adolescents and adults with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia. *Oncol Lett.* 2018; 15(1): 75–82. DOI: 10.3892/ol.2017.7271.
65. Ribera J.M., Morgades M., Montesinos P., et al. Efficacy and safety of native versus pegylated *Escherichia coli* asparaginase for treatment of adults with high-risk, philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Lymphoma.* 2018; 59(7): 1634–43. DOI: 10.1080/10428194.2017.1397661.
66. Gupta S., Wang C., Raetz E.A., et al. Impact of asparaginase discontinuation on outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia: A report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol.* 2020; 38(17): 1897–905. DOI: 10.1200/JCO.19.03024.
52. Baranova O.Yu. Oncaspar for the treatment of acute lymphoblastic leukemia. *Klinicheskaya Oncogematologiya.* 2008; 1(3): 227–32. (In Russian).
53. Sasaki K., Jabbour E., Short N.J., et al. Acute lymphoblastic leukemia: A population-based study of outcome in the United States based on the surveillance, epidemiology, and end results (SEER) database, 1980–2017. *Am J Hematol.* 2021; 96(6): 650–8. DOI: 10.1002/ajh.26156.
54. Pulte D., Gondos A., Brenner H. Improvement in survival in younger patients with acute lymphoblastic leukemia from the 1980s to the early 21st century. *Blood.* 2009; 113(7): 1408–11. DOI: 10.1182/blood-2008-06-164863.
55. Shervashidze M.A., Valiev T.T. Prospects for evaluation of the minimal residual disease in the post-induction period in pediatric B-precursor acute lymphoblastic leukemia. *Oncogematologiya.* 2020; 15(3): 12–26. DOI: 10.17650/1818-8346-2020-15-3-12-26. (In Russian).
56. Ram R., Wolach O., Vidal L., et al. Adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia have a better outcome when treated with pediatric-inspired regimens: Systematic review and meta-analysis. *Am J Hematol.* 2012; 87(5): 472–8. DOI: 10.1002/ajh.23149.
57. Gökbuget N., Beck J., Brandt K., et al. Significant Improvement of outcome in Adolescents and Young adults (AYAs) aged 15–35 years with Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) with a pediatric derived adult ALL protocol; results of 1529 AYAs in 2 consecutive trials of the German Multicenter Study Group For Adult ALL (GMALL). *Blood.* 2013; 122(21): 839. DOI: 10.1182/blood.V122.21.839.839.
58. Boissel N., Auclerc M.F., Lhéritier V., et al. Should adolescents with acute lymphoblastic leukemia be treated as old children or young adults? Comparison of the French FRALLE-93 and LALA-94 trials. *J Clin Oncol.* 2003; 21(5): 774–80. DOI: 10.1200/JCO.2003.02.053.
59. de Bont J.M., Holt B., Dekker A.W., et al. Significant difference in outcome for adolescents with acute lymphoblastic leukemia treated on pediatric vs adult protocols in the Netherlands. *Leukemia.* 2004; 18(12): 2032–5. DOI: 10.1038/sj.leu.2403538.
60. Testi A.M., Attarbaschi A., Valsecchi M.G., et al. Outcome of adolescent patients with acute lymphoblastic leukaemia aged 10–14 years as compared with those aged 15–17 years: Long-term results of 1094 patients of the AIEOP-BFM ALL 2000 study. *Eur J Cancer.* 2019; 122: 61–71. DOI: 10.1016/j.ejca.2019.09.004.
61. Roberts K.G. Genetics and prognosis of ALL in children vs adults. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2018; 2018(1): 137–45. DOI: 10.1182/asheducation-2018.1.137.
62. Shimizu T., Saijo N. Common toxicity criteria: Version 2.0, an improved reference for grading the adverse reaction of cancer treatment. *Nihon Rinsho.* 2003; 61(6): 937–42.
63. Protocol for treatment of children and adult patients with de novo acute lymphoblastic leukemia aged from 1 to 50 years old. URL: <https://fnkc.ru/docs/ALLMB2015.pdf>. (In Russian).
64. Liang J., Shi P., Guo X., et al. A retrospective comparison of *Escherichia coli* and polyethylene glycol-conjugated asparaginase for the treatment of adolescents and adults with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia. *Oncol Lett.* 2018; 15(1): 75–82. DOI: 10.3892/ol.2017.7271.
65. Ribera J.M., Morgades M., Montesinos P., et al. Efficacy and safety of native versus pegylated *Escherichia coli* asparaginase for treatment of adults with high-risk, philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Lymphoma.* 2018; 59(7): 1634–43. DOI: 10.1080/10428194.2017.1397661.
66. Gupta S., Wang C., Raetz E.A., et al. Impact of asparaginase discontinuation on outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia: A report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol.* 2020; 38(17): 1897–905. DOI: 10.1200/JCO.19.03024.

Информация об авторах

Алешина Ольга Александровна, кандидат медицинских наук, заведующая отделением гематологии и химиотерапии острых лейкозов и лимфом, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: dr.gavrilina@mail.ru
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9969-8482>

Котова Екатерина Сергеевна, гематолог дневного стационара онкологии и химиотерапии гемобластозов и депрессий кроветворения, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: 2017e.s.kotova@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7968-1923>

Исинова Галина Александровна, кандидат медицинских наук, гематолог отделения интенсивной высокодозной химиотерапии гемобластозов и депрессий кроветворения с блоком трансплантации гемопоэтических стволовых клеток и костного мозга, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: rara4v1s@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2763-5391>

Гришунина Мария Евгеньевна, гематолог, ГБУЗ Нижегородской области «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко»,
e-mail: magrishu@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2663-7128>

Свешникова Юлия Валентиновна, гематолог отделения гематологии, химиотерапии и трансплантации костного мозга, ГАУ здравоохранения Свердловской области «Свердловская областная клиническая больница № 1»,
e-mail: y.sveshnikova@mail.ru; dusha@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6371-6792>

Капланов Камил Даниялович, кандидат медицинских наук, заведующий гематологическим отделением № 11, ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина» Департамента здравоохранения г. Москвы,
e-mail: Kamilos@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6574-0518>

Бондаренко Сергей Николаевич, доктор медицинских наук, доцент, кафедры гематологии, трансфузиологии и трансплантологии с курсом детской онкологии ФПО имени профессора Б.В. Афанасьева, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: dr.sergeybondarenko@gmail.com; dusha@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2446-8092>

Зинина Елена Евгеньевна, заведующая клинико-диагностическим (гематологическим) центром, БУ «Сургутская окружная клиническая больница»; главный внештатный гематолог департамента здравоохранения Ханты-Мансийского автономного округа Югры,
e-mail: elena-zinina@yandex.ru; dusha@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3981-8024>

Information about the authors

Olga A. Aleshina, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Hematology and Chemotherapy of Acute Leukemias and Lymphomas, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: dr.gavrilina@mail.ru
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9969-8482>

Ekaterina S. Kotova, Hematologist, Department of Oncology and Chemotherapy for Hemoblastosis and Hematopoietic Depressions, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: 2017e.s.kotova@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7968-1923>

Galina A. Isinova, Cand. Sci. (Med.), Hematologist, Department of Intensive High-Dose Chemotherapy for Hemoblastosis and Hematopoietic Depressions with Hematopoietic Stem Cell and Bone Marrow Transplantation Unit, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: rara4v1s@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2763-5391>

Maria E. Grishunina, Hematologist, N.A. Semashko Regional Clinical Hospital,
e-mail: magrishu@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2663-7128>

Julia V. Sveshnikova, Hematologist, Department of Hematology, Chemotherapy and Bone Marrow Transplantation, Ekaterinburg Regional Clinical Hospital No. 1,
e-mail: u.sveshnikova@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6371-6792>

Kamil D. Kaplanov, Cand. Sci. (Med.), Head of the Hematology Department No 11, S.P. Botkin City Clinical Hospital,
e-mail: Kamilos@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6574-0518>

Sergey N. Bondarenko, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Hematology, Transfusiology and Transplantology with a Course in Pediatric Oncology, named Professor B.V. Afanasyev, I.P. Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University,
e-mail: dr.sergeybondarenko@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2446-8092>

Elena E. Zinina, Head of the Clinical Diagnostic (Hematological) Center, Surgut Regional Clinical Hospital,
e-mail: elena-zinina@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3981-8024>

Чабаяева Юлия Александровна, кандидат технических наук, старший научный сотрудник информационно-аналитического отдела, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: uchabaeva@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8044-598X>

Паровичникова Елена Николаевна, доктор медицинских наук, генеральный директор, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: parovichnikova@gmail.com
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6177-3566>

* **Автор, ответственный за переписку**

Поступила: 02.05.2023

Принята в печать: 19.05.2023

Yulia A. Chabaeva, Cand. Sci. (Tech.), Deputy Head of the Information and Analysis Department, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: uchabaeva@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8044-598X>

Elena N. Parovichnikova, Dr. Sci. (Med.), Head of the National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: parovichnikova@gmail.com
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6177-3566>

* **Corresponding author**

Received 02.05.2023

Accepted 19.05.2023