

Острый лимфобластный лейкоз у детей с синдромом Дауна: сравнительный анализ результатов лечения по протоколам ALL-MB 2008 и ALL-MB 2015

Р.Н. Супрун¹, Ю.В. Румянцева^{2,3}, О.И. Быданов², Л.И. Жарикова^{2,3}, С.Н. Лагойко², В.В. Лебедев¹, К.Л. Кондратчик^{3,4}, Е.А. Друй², Е.Г. Мансурова³, Т.В. Асекретова¹, О.Е. Мурашкина¹, О.В. Алейникова², Л.Г. Фечина⁵, Г.В. Быкова⁶, Н.И. Пономарева⁷, Н.В. Мякова², А.М. Попов², Ю.В. Ольшанская², А.Н. Казакова², Д.В. Литвинов^{2,3}, Г.А. Новичкова², А.И. Карачунский^{2,3}

¹ГБУЗ «Детская краевая клиническая больница» Минздрава Краснодарского края; Россия, 350007, Краснодар, пл. Победы, 1;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Минздрава России; Россия, 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1;

³ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1;

⁴ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы»; Россия, 119049, Москва, 4-й Добрынинский пер., 1/9;

⁵ГАУЗ СО «Областная детская клиническая больница»; Россия, 620149, Екатеринбург, ул. Серафимы Дерябиной, 32; ⁶ГБУЗ СК «Краевая детская клиническая больница»; Россия, 355029, Ставрополь, ул. Семашко, 3;

⁷Российская детская клиническая больница ФГАУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; Россия, 119571, Москва, Ленинский просп., 117

Контактные данные: Роман Николаевич Супрун suprunr@mail.ru

Введение. Синдром Дауна (СД) является одним из наиболее распространенных хромосомных нарушений. Дети с СД имеют повышенный риск развития острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ). Для лечения ОЛЛ у детей с СД (СД-ОЛЛ) обычно используется стандартная терапия, однако результат лечения больных хуже, чем таковой в общей популяции (не-СД-ОЛЛ). Особую проблему составляет высокая токсичность терапии.

Цель исследования – в настоящей работе представлен сравнительный анализ результатов терапии детей с СД-ОЛЛ, получавших лечение по протоколам ALL-MB 2008 и ALL-MB 2015.

Материалы и методы. В анализ были включены первичные пациенты с ОЛЛ в возрасте от 1 года до 18 лет, получавшие терапию по протоколам ALL-MB 2008 и ALL-MB 2015 в клиниках России и Белоруссии, участвующих в исследовании группы «Москва–Берлин» с января 2008 г. по декабрь 2020 г. Для оценки результатов терапии для группы пациентов с СД была сформирована группа сравнения, состоящая из всех пациентов с ОЛЛ, зарегистрированных в базе данных. Для минимизации различий между группами был применен метод подбора пар (matched-pair method). Выживаемость рассчитана по методу Каплана–Мейера, анализ токсичности и клинико-генетические параметры исследованы с помощью методов непараметрической статистики.

Результаты. Результаты терапии среди пациентов с СД-ОЛЛ, получавших лечение как по протоколу ALL-MB 2008, так и по протоколу ALL-MB 2015, в сравнении со «спорадическими» ОЛЛ являются неудовлетворительными. Бессобытийная выживаемость больных СД-ОЛЛ в группе ALL-MB 2008 составила $61 \pm 7\%$ против $85 \pm 4\%$ среди не-СД-ОЛЛ ($p = 0,001$), в группе ALL-MB 2015 – $67 \pm 7\%$ против $84 \pm 4\%$ соответственно. Общая выживаемость в группе ALL-MB 2008 была $70 \pm 7\%$ у детей с СД против $88 \pm 4\%$ у не-СД-ОЛЛ ($p < 0,001$), в группе ALL-MB 2015 – $78 \pm 6\%$ против $92 \pm 3\%$ соответственно ($p < 0,001$). Риск смерти, связанной с терапией, оказался выше у пациентов с СД: $20,6 \pm 6,1\%$ против $4,6 \pm 2,2\%$, $p < 0,001$ в группе ALL-MB 2008 и $18 \pm 4,1\%$ против $3,3 \pm 1,3\%$, $p < 0,001$ в группе ALL-MB 2015, без достоверного увеличения риска развития рецидивов. Эффективность индукционной терапии среди пациентов с СД, получавших терапию по протоколу ALL-MB 2008, против детей с СД-ОЛЛ, лечившихся по протоколу ALL-MB 2015, составила 80% против 92% соответственно ($p = 0,018$). Вероятность достижения полной продолжительной ремиссии также оказалось ниже в группе ALL-MB 2008 по сравнению с ALL-MB 2015 – 57% против 75% соответственно; $p < 0,001$. Таким образом, результаты лечения пациентов с СД-ОЛЛ по протоколу ALL-MB 2015 оказались лучше, чем по протоколу ALL-MB 2008.

Заключение. Результаты терапии больных СД-ОЛЛ на сегодняшний день остаются неудовлетворительными, что диктует необходимость новых подходов к оптимизации терапии. Основными проблемами у этих пациентов остаются высокая токсичность терапии и связанная с ней летальность. Дальнейший прогресс в лечении СД-ОЛЛ может быть связан с разработкой новых подходов к сопроводительной терапии, использованием молекулярно-направленных препаратов и иммунотерапии, а также с изучением молекулярно-генетических особенностей этой подгруппы пациентов.

Ключевые слова: острый лимфобластный лейкоз, дети, синдром Дауна, терапия, выживаемость, токсичность

Для цитирования: Супрун Р.Н., Румянцева Ю.В., Быданов О.И., Жарикова Л.И., Лагойко С.Н., Лебедев В.В., Кондратчик К.Л., Друй Е.А., Мансурова Е.Г., Асекретова Т.В., Мурашкина О.Е., Алейникова О.В., Фечина Л.Г., Быкова Г.В., Пономарева Н.И., Мякова Н.В., Попов А.М., Ольшанская Ю.В., Казакова А.Н., Литвинов Д.В., Новичкова Г.А., Карачунский А.И. Острый лимфобластный лейкоз у детей с синдромом Дауна: сравнительный анализ результатов лечения по протоколам ALL-MB 2008 и ALL-MB 2015. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2022;9(3):12–31.

Информация об авторах

Р.Н. Супрун: врач-детский онколог, врач-гематолог отделения онкологии и гематологии с химиотерапией ДККБ, e-mail: suprunr@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6966-5180>

Ю.В. Румянцева: д.м.н., доцент, заведующая отделом исследования острой лимфобластной лейкемии НИИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, профессор кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: j.goumiantseva@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-9670-3728>

О.И. Быданов: ведущий специалист отдела исследования острой лимфобластной лейкемии НИИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: budanov.oi@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3232-2322>

Л.И. Жарикова: научный сотрудник отдела исследования острой лимфобластной лейкемии, врач-гематолог консультативного отделения НИИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, ассистент кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: zharikova.lyudmila@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-1105-8676>

С.Н. Лагойко: лаборант-исследователь отдела исследования острой лимфобластной лейкемии НИИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: lagoiko80@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3793-104X>

В.В. Лебедев: к.м.н., заведующий отделением онкологии и гематологии с химиотерапией ДККБ, e-mail: v_lebedev64@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8797-4956>

К.Л. Кондратчик: к.м.н., заведующий отделением онкологии и гематологии Морозовской ДГКБ, доцент кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: kondratchik@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8729-2629>

Е.А. Друй: врач-гематолог отделения гематологии/онкологии старшего возраста и нейроонкологии НИИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: ekaterina.druy@fccho-moscow.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0899-7266>

Е.Г. Мансурова: к.м.н., доцент кафедры факультетской педиатрии педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: mansurova2003@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7802-8180>

Т.В. Асекретова: врач-детский онколог, врач-гематолог отделения онкологии и гематологии с химиотерапией ДККБ, e-mail: tasekretova75@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-1246-5898>

О.Е. Мурашкина: врач клинической лабораторной диагностики клинико-диагностической лаборатории ДККБ, e-mail: krasnmur@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-6305-4255>

О.В. Алейникова: д.м.н., профессор, член-корреспондент Национальной академии наук Республики Беларусь, директор управления по реализации национальных и международных проектов НИИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: aleinikova2004@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0143-1921>

Л.Г. Фечина: к.м.н., заместитель главного врача по онкологии и гематологии ОДКБ, e-mail: lfechina@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1885-3912>

Г.В. Быкова: заведующая отделением гематологии и детской онкологии КДКБ, e-mail: gal_bykova@mail.ru

Н.И. Пономарева: заведующая отделением гематологии и химиотерапии № 2 РДКБ РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: ignata.ponomareva@gmail.com

Н.В. Мякова: д.м.н., профессор, заместитель главного врача по лечебной работе, заведующая отделением онкогематологии, старший научный сотрудник отдела исследования острой лимфобластной лейкемии НИИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: nmiakova@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4779-1896>

А.М. Попов: к.м.н., заведующий лабораторией иммунофенотипирования гемобластозов НИИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: uralcytometry@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-0889-6986>

Ю.В. Ольшанская: к.м.н., заведующая лабораторией цитогенетики и молекулярной генетики НИИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: yuliaolshanskaya@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-2352-7716>

А.Н. Казакова: врач клинической лабораторной диагностики лаборатории цитогенетики и молекулярной генетики НИИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: anna.kazakova@fccho-moscow.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1085-4646>

Д.В. Литвинов: к.м.н., главный врач, заведующий отделением гематологии/онкологии старшего возраста и нейроонкологии НИИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, доцент кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: litvinov_d_v@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7461-0050>

Г.А. Новичкова: д.м.н., профессор, генеральный директор НИИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: Galina.Novichkova@fccho-moscow.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2322-5734>

А.И. Карачунский: д.м.н., профессор, заместитель генерального директора – директор Института онкологии, радиологии и ядерной медицины НИИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, профессор кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: aikarat@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9300-5198>

Вклад авторов

Р.Н. Супрун: разработка дизайна исследования, сбор данных, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, подготовка списка литературы, написание текста рукописи, составление резюме

Ю.В. Румянцева, А.И. Карачунский: разработка дизайна исследования, сбор данных, анализ полученных данных, научное редактирование, финальное одобрение текста рукописи

О.И. Быданов: статистическая обработка данных

Л.И. Жарикова, С.Н. Лагойко, В.В. Лебедев, К.Л. Кондратчик, Е.А. Друй, Е.Г. Мансурова, Т.В. Асекретова, О.Е. Мурашкина, О.В. Алейникова, Л.Г. Фечина, Г.В. Быкова, Н.И. Пономарева, Н.В. Мякова, А.М. Попов, Ю.В. Ольшанская, А.Н. Казакова: сбор данных

Д.В. Литвинов: разработка дизайна исследования, сбор данных

Г.А. Новичкова: административная поддержка исследования

Acute lymphoblastic leukemia in children with Down syndrome: comparative analysis of treatment results according to ALL-MB 2008 and ALL-MB 2015 protocols

R.N. Suprun¹, Yu.V. Rummyantseva^{2,3}, O.I. Bydanov², L.I. Zharikova^{2,3}, S.N. Lagoiko², V.V. Lebedev¹, K.L. Kondratchik^{3,4}, E.A. Druy², E.G. Mansurova³, T.V. Asekretova¹, O.E. Murashkina¹, O.V. Aleynikova², L.G. Fechina⁵, G.V. Bykova⁶, N.I. Ponomareva⁷, N.V. Myakova², A.M. Popov², Yu.V. Olshanskaya², A.N. Kazakova², D.V. Litvinov^{2,3}, G.A. Novichkova², A.I. Karachunskiy^{2,3}

¹Regional Children Clinical Hospital, Ministry of Health of the Krasnodar Territory; 1 Pl. Pobedy, Krasnodar, 350007, Russia; ²Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia; 1 Samory Mashela St., Moscow, 117997, Russia; ³N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow, 117997, Russia; ⁴Morozovskaya Children's Clinical Hospital, Department of Health in Moscow; 1/9 4th Dobryninskiy Per., Moscow, 119049, Russia; ⁵Regional Children's Clinical Hospital, 32 Serafimiy Deryabinoy St., Yekaterinburg, 620149, Russia; ⁶Regional Children Clinical Hospital; 3 Semashko St., Stavropol, 355029, Russia; ⁷Russian Children's Clinical Hospital of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 117 Leninskiy Pros., Moscow, 117997, Russia

Introduction. Down syndrome (DS) is one of the most common chromosomal abnormalities. Children with DS have an increased risk of developing acute lymphoblastic leukemia (ALL). Standard therapy is usually used to treat ALL in children with Down syndrome, but the outcome is worse than in the general population. The high toxicity of therapy is a particular problem.

The purpose of the study – in this study we presents a comparative analysis of the results of therapy for children with DS and ALL (DS-ALL) who received therapy according to the ALL-MB 2008 and ALL-MB 2015 protocols.

Materials and methods. The analysis included primary ALL patients, aged 1 to 18 years, who received therapy in Russian and Belarusian clinics participating in the Moscow–Berlin study from January 2008 to December 2020. To analyze the treatment results of DS-ALL patients, a “comparison group” was formed from all patients with ALL registered in the database, using the matched-pair method. Survival was calculated using the Kaplan–Meier method, toxicity analysis and clinical-genetic parameters were investigated using nonparametric statistical methods.

Results. The results of therapy both among patients with DS-ALL who received therapy according to ALL-MB 2008 and ALL-MB 2015 in comparison with “sporadic” ALL (non-DS-ALL) are unsatisfactory. The event-free survival rate of patients with DS-ALL in the ALL-MB 2008 group was $61 \pm 7\%$ versus $85 \pm 4\%$ among non-DS-ALL ($p = 0.001$), in the ALL-MB 2015 group – $67 \pm 7\%$ versus $84 \pm 4\%$ respectively. Overall survival in the ALL-MB 2008 group was $70 \pm 7\%$ in children with DS versus $88 \pm 4\%$ in non-DS ($p < 0.001$), in the ALL-MB 2015 group – $78 \pm 6\%$ versus $92 \pm 3\%$ respectively ($p < 0.001$). The risk of therapy-related death was higher in patients with DS: $20.6 \pm 6.1\%$ versus $4.6 \pm 2.2\%$; $p < 0.001$ in the ALL-MB 2008 group and $18 \pm 4.1\%$ versus $3.3 \pm 1.3\%$; $p < 0.001$ in the ALL-MB 2015 group, without a significant increase in the risk of relapse. The effectiveness of induction therapy among patients with DS treated according to ALL-MB 2008 versus children with DS-ALL treated according to ALL-MB 2015 was 80% versus 92% respectively ($p = 0.018$). The probability of achieving continuous complete remission was also lower in the ALL-MB 2008 group compared to ALL-MB 2015 – 57% versus 75% ; $p < 0.001$ respectively. Thus, the results of treatment of DS-ALL according to the ALL-MB 2015 protocol were better than those according to the ALL-MB 2008.

Conclusion. The results of therapy for patients with DS-ALL are still unsatisfactory today, this circumstance dictates the need for new approaches to optimize therapy. The main problem for these patients remains the high toxicity of therapy and the associated lethality. Further progress in the treatment of DS-ALL may be associated with the development of new approaches to concomitant therapy, the use of molecular-targeted drugs and immunotherapy, as well as with the study of the molecular genetic characteristics of this subgroup of patients.

Key words: acute lymphoblastic leukemia, children, Down syndrome, therapy, survival, toxicity

For citation: Suprun R.N., Rummyantseva Yu.V., Bydanov O.I., Zharikova L.I., Lagoiko S.N., Lebedev V.V., Kondratchik K.L., Druy E.A., Mansurova E.G., Asekretova T.V., Murashkina O.E., Aleynikova O.V., Fechina L.G., Bykova G.V., Ponomareva N.I., Myakova N.V., Popov A.M., Olshanskaya Yu.V., Kazakova A.N., Litvinov D.V., Novichkova G.A., Karachunskiy A.I. Acute lymphoblastic leukemia in children with Down syndrome: comparative analysis of treatment results according to ALL-MB 2008 and ALL-MB 2015 protocols. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2022;9(3):12–31.

Information about the authors

R.N. Suprun: Pediatric Oncologist, Hematologist of the Department of Oncology and Hematology with Chemotherapy of the Regional Children Clinical Hospital, Ministry of Health of the Krasnodar Territory, e-mail: suprunr@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6966-5180>

Yu.V. Rummyantseva: Dr. of Sci. (Med.), Head of the Acute Lymphoblastic Leukemia Research Department at Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, Professor of the Department of Oncology, Hematology and Radiation Therapy Faculty of Pediatrics at the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: j.roumiantseva@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-9670-3728>

O.I. Bydanov: Leading Specialist Acute Lymphoblastic Leukemia Research Department at Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: budanov.oi@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3232-2322>

L.I. Zharikova: Researcher Acute Lymphoblastic Leukemia Research Department, Hematologist of the Advisory Department at Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, Assistant of the Department of Oncology, Hematology and Radiation Therapy Faculty of Pediatrics at the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: zharikova.lyudmila@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-1105-8676>

S.N. Lagoiko: Research Laboratory Assistant Acute Lymphoblastic Leukemia Research Department at Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: lagoiko80@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3793-104X>

V.V. Lebedev: Cand. of Sci. (Med.), Head of the Department of Oncology and Hematology with Chemotherapy at Regional Children Clinical Hospital, Ministry of Health of the Krasnodar Territory, e-mail: v_lebedev64@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8797-4956>

K.L. Kondratchik: Cand. of Sci. (Med.), Head of the Department of Oncology and Hematology at Morozov Children's City Clinical Hospital of the Moscow City Healthcare Department, Associate Professor of the Department of Oncology, Hematology and Radiation Therapy Faculty of Pediatrics at the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: kondratchik@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8729-2629>

- E.A. Druy: Hematologist Department of Hematology/Oncology of Adolescents and Youth and Neuro-Oncology at Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: ekaterina.druy@fccho-moscow.ru; https://orcid.org/0000-0003-0899-7266*
- E.G. Mansurova: Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor Department of Faculty Pediatrics at the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: mansurova2003@mail.ru; https://orcid.org/0000-0002-7802-8180*
- T.V. Asekretova: Pediatric Oncologist, Hematologist Department of Oncology and Hematology with Chemotherapy at Regional Children Clinical Hospital, Ministry of Health of the Krasnodar Territory, e-mail: tasekretova75@gmail.com; https://orcid.org/0000-0002-1246-5898*
- O.E. Murashkina: Doctor of Clinical Laboratory Diagnostics of the Clinical Diagnostic Laboratory at Regional Children Clinical Hospital, Ministry of Health of the Krasnodar Territory, e-mail: krasnmur@mail.ru; https://orcid.org/0000-0002-6305-4255*
- O.V. Aleynikova: Dr. of Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of the National Academy of Sciences of the Republic of Belarus, Director of the Department for the Implementation of National and International Projects at Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: aleynikova2004@mail.ru; https://orcid.org/0000-0003-0143-1921*
- L.G. Fechina: Cand. of Sci. (Med.), Deputy Chief Physician for Oncology and Hematology of Region Children's Clinical Hospital, e-mail: lfechina@mail.ru; https://orcid.org/0000-0002-1885-3912*
- G.V. Bykova: Head of the Department of Hematology and Pediatric Oncology at Regional Children Clinical Hospital, e-mail: gal_bykova@mail.ru*
- N.I. Ponomareva: Head of the Hematology Department No. 2 at the Russian Children's Clinical Hospital of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: ignata.ponomareva@gmail.com*
- N.V. Myakova: Dr. of Sci. (Med.), Professor, Deputy Chief Physician for Medical Work, Head of the Department of Oncohematology, Researcher of the Acute Lymphoblastic Leukemia Research Department at Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: nmiakova@mail.ru; https://orcid.org/0000-0002-4779-1896*
- A.M. Popov: Cand. of Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Immunophenotyping of Hemoblastoses at Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: uralcytometry@gmail.com; https://orcid.org/0000-0002-0889-6986*
- Yu.V. Olshanskaya: Cand. of Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Cytogenetics and Molecular Genetics at Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: yuliaolshanskaya@gmail.com; https://orcid.org/0000-0002-2352-7716*
- A.N. Kazakova: Doctor of Clinical Laboratory Diagnostics of the Laboratory of Cytogenetics and Molecular Genetics at Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: anna.kazakova@fccho-moscow.ru; https://orcid.org/0000-0002-1085-4646*
- D.V. Litvinov: Cand. of Sci. (Med.), Chief Physician, Head of the Department of Hematology/Oncology of Adolescents and Youth and Neuro-Oncology at Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, Associate Professor of the Department of Oncology, Hematology and Radiotherapy of the Pirogov Russian National Research Medical University; e-mail: livinov_d_v@mail.ru; https://orcid.org/0000-0002-7461-0050*
- G.A. Novichkova: Dr. of Sci. (Med.), Professor, General Director at Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: Galina.Novichkova@fccho-moscow.ru; https://orcid.org/0000-0002-2322-5734*
- A.I. Karachunskiy: Dr. of Sci. (Med.), Professor, Deputy Director General – Director of the Institute of Oncology, Radiology and Nuclear Medicine at Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, Professor of the Department of Oncology, Hematology and Radiotherapy Faculty of Pediatrics at the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: aikarat@mail.ru; https://orcid.org/0000-0002-9300-5198*

Authors' contributions

- R.N. Suprun: development of research design, data collection, analysis of the data obtained, review of publications on the topic of the article, preparation of a list of references, article writing*
- Yu.V. Romyantseva, A.I. Karachunskiy: research design development, data collection, data analysis, scientific editing, final approval of the article*
- O.I. Bydanov: statistical analysis*
- L.I. Zharikova, S.N. Lagoiko, V.V. Lebedev, K.L. Kondratchik, E.A. Druy, E.G. Mansurova, T.V. Asekretova, O.E. Murashkina, O.V. Aleynikova, L.G. Fechina, G.V. Bykova, N.I. Ponomareva, N.V. Myakova, A.M. Popov, Yu.V. Olshanskaya, A.N. Kazakova: data collection*
- D.V. Litvinov: research design development, data collection*
- G.A. Novichkova: administrative support of the study*

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. / **Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки. / **Funding.** The study was performed without external funding.

Введение

Острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) среди детей и подростков с синдромом Дауна (СД) встречается чаще, чем в популяции детей без СД (не-СД) [1, 2]. ОЛЛ у пациентов с СД (СД-ОЛЛ) имеет ряд особенностей (которые будут подробно разобраны в текущей статье в главе «Обсуждение»), но в отличие от острых миелоидных лейкозов (ОМЛ) у детей с СД (СД-ОМЛ), пока что не представляет собой отдельную клиническую единицу [2].

Вероятность развития лейкоза у пациентов с СД описывалась и описывается в настоящее время на уровне 40-кратного риска по сравнению с не-СД пациентами [1, 2]. Примерно у 10 % детей с СД развивается один или несколько из следующих отличительных типов лейкоза: спонтанно регрессирующее врожденное или неонатальное миелолипролиферативное расстройство (также известное как транзиторный миелолипролиферативный синдром, врожденный

преходящий лейкоз, врожденная лейкемоидная реакция, преходящая лейкемоидная пролиферация или преходящий патологический миелопоэз); ОМЛ, обычно острый мегакариобластный лейкоз; или лейкоз из В-клеток предшественников (ВП-ОЛЛ) [3–5]. Выработанная к началу XXI века терапевтическая тактика при этих патологических состояниях за редкими исключениями и со значительной осторожностью оказалась достаточно проста: при транзиторном миелолипролиферативном расстройстве «ничего не делай»; при ОМЛ – «делай меньше»; при ОЛЛ – «делай больше» [6], хотя сделать «больше», проводя химиотерапию (ХТ) у пациента с СД-ОЛЛ, практически невозможно.

В Российской Федерации вне зависимости от наличия/отсутствия СД пациенты с ОЛЛ лечатся по единым протоколам: серия протоколов кооперативной мультицентровой группы «Москва–Берлин» (в данном анализе используются данные, полученные

более чем из 60 центров) и «Российской группы ВФМ» (12 центров), которые по своей эффективности практически идентичны [7, 8].

Ранее нами был представлен анализ результатов лечения, бессобытийной выживаемости (БСВ), общей выживаемости (ОВ), кумулятивной частоты рецидивов (КЧР) и смертности, связанной с лечением (ССЛ), среди пациентов с СД-ОЛЛ, подробно анализировались результаты терапии с учетом стратификации пациентов на группы риска [9]. В данной статье мы сообщаем о результатах анализа с учетом протокола лечения (ALL-MB 2008 или ALL-MB 2015).

Материалы и методы

Пациенты

С января 2008 г. по декабрь 2020 г. в исследованиях ALL-MB 2008 и ALL-MB 2015 были зарегистрированы 8296 первичных пациентов с ОЛЛ в возрасте от 1 года до 18 лет, получавших лечение в клиниках России и Белоруссии, участвующих в исследовании. К категории первичных были отнесены больные, которые не получали ХТ до начала специфического лечения, либо получили лечение преднизолоном длительностью не более 10 дней, поскольку такая терапия могла быть приравнена к циторедуктивной предварительной фазе. Из включенных в анализ пациентов 3466 были зарегистрированы в исследовании ALL-MB 2008 и 4830 – в исследовании ALL-MB 2015.

Диагностика и определение событий

Диагностика ОЛЛ проводилась во всех случаях общепринятыми методами путем цитологического и цитохимического исследований мазков костного мозга (КМ) с морфологической оценкой согласно FAB-критериям. Диагноз ОЛЛ ставился при наличии более 25 % лимфоцитов в КМ.

Иммунофенотипирование бластных клеток в КМ проводили на проточном цитометре согласно стандартным процедурам. Для иммунологической классификации ОЛЛ использовалась система Европейской группы по иммунологической характеристике лейкозов (European Group of Immunological Markers for Leukemias, EGIL) с учетом позднее внесенных изменений [10, 11]. До 2017 г. исследование проводилось в лабораториях центров – участников исследования, имеющих необходимое оборудование. С 2017 г. стало обязательным проведение данного исследования в одной из референсных лабораторий (НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева (Москва) и ОДКБ № 1 (Екатеринбург) – для клиник России; РНПЦДОГИ (Минск) – для клиник Белоруссии).

Диагноз инициальной нейролейкемии устанавливали при следующих показателях:

- наличие бластных клеток при цитологическом исследовании ликвора при цитозе $10/\text{мм}^3$ и более;
- наличие паралича черепно-мозговых нервов даже при отсутствии бластных клеток в ликворе и отсутствии внутримозгового образования по данным компьютерной томографии;

– выявление опухолевых образований в головном мозге и в мозговой оболочке при помощи инструментальных методов обследования.

Цитогенетическое и молекулярно-генетическое исследования включали определение основных, стратифицирующих транслокаций – $t(9;22)$, $t(4;11)$, $t(12;21)$. Методами определения были флуоресцентная гибридизация *in situ* (FISH) или полимеразная цепная реакция (ПЦР) в совокупности с кариотипированием.

Рутинное исследование минимальной остаточной болезни методом проточной цитометрии в одной из указанных выше референсных лабораторий проводится всем пациентам с 2017 г., поэтому не может быть применено для анализа в нашей группе.

Ремиссию диагностировали при обнаружении в костномозговом пунктате не более 5 % бластных клеток при полиморфной цитологической картине КМ, нормальном анализе крови и ликвора и отсутствии экстрамедуллярных проявлений лейкоза.

Изолированный костномозговой рецидив регистрировался при наличии, по крайней мере, 25 % лимфоцитов в КМ без признаков экстрамедуллярной лейкемической инфильтрации. В случаях с доказанной экстрамедуллярной лейкемической инфильтрацией комбинированный костномозговой рецидив диагностировался при наличии > 5 % лимфоцитов в КМ. Изолированный экстрамедуллярный рецидив диагностировался при наличии клинических экстрамедуллярных проявлений лейкоза и отсутствии лейкемической инфильтрации (< 5 % лимфоцитов) в КМ. Диагноз нейрорецидива устанавливали при появлении признаков поражения центральной нервной системы (ЦНС) (критерии аналогичны критериям инициальной нейролейкемии) после констатации ремиссии.

Резистентность к терапии (non-responder) определялась как отсутствие ремиссии в КМ после первых 3 блоков высокодозной ХТ согласно программе для группы высокого риска.

Смерть в индукции (ранняя смерть) регистрировалась у пациентов, погибших до окончания индукционной терапии или до момента констатации ремиссии.

Смерть в ремиссии констатировали при гибели детей от различных причин при отсутствии признаков лейкоза.

Вторая опухоль – развитие второго онкологического заболевания после окончания или на фоне ХТ по поводу ОЛЛ.

Пациента считали потерянным из-под наблюдения (lost of follow-up, LFU) при отсутствии информации о нем более 1 года.

Ранний ответ на терапию – наличие на 8-й день индукционной терапии в периферической крови менее 1000 бластных клеток в 1 мкл или менее 10 % бластных клеток в КМ на 15-й день терапии.

Лечение

В период 2008–2014 гг. пациенты получали терапию согласно оригинальному отечественному протоколу ALL-MB 2008. В качестве базового индукционного глюкокортикостероида использовался дексаметазон в дозе 6 мг/м²; в течение индукции проводилось рандомизированное исследование эффективности применения ПЭГ-аспарагиназы (ПЭГ) в дозе 1000 Ед/м²

на 3-й день терапии. Пациенты стандартной группы риска рандомизировались на 3 рукава: 1) рукав «ПЭГ «нет»/даунорубин (DNR) «да», 2) рукав «ПЭГ «да»/DNR «нет» и 3) рукав «ПЭГ «да»/DNR «да». Пациенты промежуточной группы риска рандомизировались на 2 рукава: 1) «ПЭГ «да»/DNR «да» и 2) рукав «ПЭГ «нет»/DNR «да». Основные используемые препараты, дозы и режимы введения представлены в табл. 1, 2.

Таблица 1. Терапевтический протокол ALL-MB 2008 (начало)

Table 1. Treatment protocol ALL-MB 2008 (beginning)

Препараты Medications	Доза и путь введения Dose and route	Дни Days
Индукция Induction		
Дексаметазон Dexamethasone	6 мг/м ² , р.о. 6 mg/m ² , PO	1–28
Винкристин Vincristine	1,5 мг/м ² (максимум 2 мг), в/в 1.5 mg/m ² (maximum 2 mg), IV	8, 15, 22, 29, 36-й
DNR Daunorubicin	45 мг/м ² , в/в 45 mg/m ² , IV	8-й ^a , 22-й ^b
ПЭГ PEG-asparaginase	1000 Ед/м ² , в/в 1,000 U/m ² , IV	3-й ^a
Консолидация I Consolidation I		
6-меркаптопурин Mercaptopurine	50 мг/м ² , р.о. 50 mg/m ² , PO	43–84
Метотрексат ^c Methotrexate ^c	30 мг/м ² , в/м 30 mg/m ² , IM	43, 50, 57, 64, 71, 78-й
	2000 мг/м ² , в/в 2,000 mg/m ² , IV	43, 57, 71-й
L-asparaginase L-asparaginase	10 000 Ед/м ² , в/м ^d 10,000 U/m ² , IM ^d	44, 51, 58, 65, 72, 79-й
	5000 Ед/м ² , в/м ^e 5,000 U/m ² , IM ^e	44, 51, 58, 65, 72, 79-й
ПЭГ ^k PEG-asparaginase ^k	1000 Ед/м ² , в/в 1,000 U/m ² , IV	44, 58, 72-й
DNR ³ Daunorubicin ³	30 мг/м ² , в/в 30 mg/m ² , IV	44, 58, 72-й
Дексаметазон Dexamethasone	6 мг/м ² , р.о. 6 mg/m ² , PO	85–95
Винкристин Vincristine	1,5 мг/м ² (максимум 2 мг), в/в 1.5 mg/m ² , (maximum 2 mg), IV	85-й, 92-й
Консолидация II Consolidation II		
6-меркаптопурин Mercaptopurine	50 мг/м ² , р.о. 50 mg/m ² , PO	99–140
Метотрексат Methotrexate	30 мг/м ² , в/м 30 mg/m ² , IM	99, 106, 113, 120, 127, 134-й
L-asparaginase L-asparaginase	10 000 Ед/м ² , в/м ^d 10,000 U/m ² , IM ^d	100, 107, 114, 121, 128, 135-й
	5000 Ед/м ² , в/м ^e 5,000 U/m ² , IM ^e	100, 107, 114, 121, 128, 135-й
ПЭГ ^k PEG-asparaginase ^k	1000 Ед/м ² , в/в 1,000 U/m ² , IV	100, 114, 128-й
DNR ³ Daunorubicin ³	30 мг/м ² , в/в 30 mg/m ² , IV	107-й, 128-й
Дексаметазон Dexamethasone	6 мг/м ² , р.о. 6 mg/m ² , PO	141–151
Винкристин Vincristine	1,5 мг/м ² (максимум 2 мг), в/в 1.5 mg/m ² (maximum 2 mg), IV	141-й, 148-й

Таблица 1. Терапевтический протокол ALL-МВ 2008 (окончание)

Table 1. Treatment protocol ALL-MВ 2008 (end)

Препараты Medications	Доза и путь введения Dose and route	Дни Days
Консолидация III <i>Consolidation III</i>		
6-меркаптопурин <i>Mercaptopurine</i>	50 мг/м ² , р.о. 50 mg/m ² , PO	155–196
Метотрексат <i>Methotrexate</i>	30 мг/м ² , в/м 30 mg/m ² , IM	155, 162, 169, 176, 183, 190-й
L-asparaginase <i>L-asparaginase</i>	10 000 Ед/м ² , в/м ^а 10,000 U/m ² , IM ^а	156, 163, 170, 177, 184, 191-й
	5000 Ед/м ² , в/м ^с 5,000 U/m ² , IM ^с	156, 163, 170, 177, 184, 191-й
ПЭГ ^к <i>PEG-asparaginase^к</i>	1000 Ед/м ² , в/в 1,000 U/m ² , IV	156, 170, 184-й
Дексаметазон <i>Dexamethasone</i>	6 мг/м ² , р.о. 6 mg/m ² , PO	197–207
Винкристин <i>Vincristine</i>	1,5 мг/м ² (максимум 2 мг), в/в 1.5 mg/m ² (maximum 2 mg), IV	197-й, 204-й
Инtrateкальная терапия^а <i>Intrathecal therapy^а</i>		
Метотрексат ^к <i>Methotrexate^к</i>	6/8/10/12 мг 6/8/10/12 mg	1, 8, 15, 22, 29, 36, 43, 57, 71, 85, 99 ^а , 113 ^а , 127 ^а , 141, 155 ^а , 169 ^а , 183 ^а , 197, 211 ^а , 218 ^а , 253, 309, 365, 421-й
Цитарабин <i>Cytarabine</i>	SRG: 16/20/26/30 мг ImRG: 20/30/40/50 мг SRG: 16/20/26/30 mg ImRG: 20/30/40/50 mg	
Преднизолон <i>Prednisone</i>	4/6/8/10 мг 4/6/8/10 mg	
Краниальное облучение^а <i>CNS radiation therapy^а</i>		
SRG (любой возраст) <i>SRG (any age)</i>	–	
ImRG ^н /HRG: ≥ 1 < 3 года ≥ 3 лет	0/12 Гр 12/18 Гр	
ImRG ^н /HRG: ≥ 1 < 3 years ≥ 3 years	0/12 Gy 12/18 Gy	
Поддерживающая терапия <i>Maintenance therapy</i>		
6-меркаптопурин (1 р/сут) <i>Mercaptopurine (once daily)</i>	50 мг/м ² , р.о. 50 mg/m ² , PO	Недели: 31–36, 39–44, 47–52, 55–60, 63–68, 71–76, 79–84, 87–92, 95–104-я Weeks: 31–36, 39–44, 47–52, 55–60, 63–68, 71–76, 79–84, 87–92, 95–104
Метотрексат (1 р/нед) <i>Methotrexate (once weekly)</i>	30 мг/м ² , в/м 30 mg/m ² , IM	
Дексаметазон <i>Dexamethasone</i>	6 мг/м ² , р.о. 6 mg/m ² , PO	Недели: 37–38, 45–46, 53–54, 61–62, 69–70, 77–78, 85–86, 93–94-я Weeks: 37–38, 45–46, 53–54, 61–62, 69–70, 77–78, 85–86, 93–94
Винкристин <i>Vincristine</i>	1,5 мг/м ² (максимум 2 мг), в/в 1.5 mg/m ² (maximum 2 mg), IV	

Примечание. Р.о. – per os (перорально); в/в – внутривенно; в/м – внутримышечно; ^а – исключены пациенты группы стандартного риска (SRG), рандомизированные на ветвь “PEG+DNR–”; ^б – в/в на 22-й день всем пациентам группы промежуточного риска (ImRG) или больным из SRG при наличии ≥ 10 % бластных клеток в КМ на 15-й день; ^в – в зависимости от ветви рандомизации; ^г – 30 мг/м² у всех пациентов SRG и согласно ветви рандомизации для больных из ImRG; ^д – для пациентов ImRG; ^е – у пациентов SRG в зависимости от ветви рандомизации; ^ж – у пациентов SRG в зависимости от ветви рандомизации; ^з – только для пациентов ImRG; ^и – дозировка в зависимости от возраста: < 1 года/1–2 года/2–3 года/≥ 3 лет; ^к – метотрексат не вводится после лучевой терапии; ^л – только у пациентов ImRG в зависимости от ветви рандомизации; ^м – дозы для пациентов без/с инициальным поражением ЦНС; ^н – в зависимости от ветви рандомизации (у пациентов без инициального поражения ЦНС).

Note. PO – per os; IV – intravenous; IM – intramuscular; CNS – central nervous system; ^а – excluded SRG (standard risk-group) patients randomized to arm “PEG+DNR–”; ^б – given on day 22 to all ImRG (intermediate risk group)-patients or to SRG-patients with ≥ 10 % bone marrow blasts on day 15; ^в – according to randomization arm; ^г – 30 mg/m² for all SRG-patients and methotrexate dose according to randomization arm for ImRG-patients; ^д – for ImRG-patients; ^е – for SRG-patients according to randomization arm; ^ж – only for ImRG-patients; ^з – dosages given for ages < 1 years/1–2 years/2–3 years/≥ 3 years; ^к – methotrexate not given after CNS irradiation; ^л – only in ImRG-patients according to randomization arm; ^м – dosage in patients without/with CNS-involvement at diagnosis; ^н – according to randomization arm (in patients without CNS-involvement).

Таблица 2. Терапевтический протокол ALL-МВ 2015 (начало)

Table 2. Treatment protocol ALL-MV 2015 (beginning)

Препараты Medications	Доза и путь введения Dose and route	Дни Days
Индукция Induction		
Дексаметазон Dexamethasone	6 мг/м ² , р.о. 6 mg/m ² , PO	1–28
Метилпреднизолон ^{н,м} Methylprednisolone ^{n,m}	60 мг/м ² , р.о. 60 mg/m ² , p.o.	1–28
Винкристин Vincristine	1,5 мг/м ² (максимум 2 мг), в/в 1.5 mg/m ² (maximum 2 mg), IV	8, 15, 22, 29, 36-й
DNR Daunorubicin	45 мг/м ² , в/в 45 mg/m ² , IV	8-й, 22-й ^а
ПЭГ PEG-asparaginase	1000 Ед/м ² , в/в 1,000 U/m ² , IV	3-й
Консолидация I Consolidation I		
6-меркаптопурин Mercaptopurine	50 мг/м ² , р.о. 50 mg/m ² , PO	43–84
Метотрексат ^г Methotrexate ^g	30 мг/м ² , в/м 30 mg/m ² , IM	43, 50, 57, 64, 71, 78-й
	2000 мг/м ² , в/в 2,000 mg/m ² , IV	43, 57, 71-й
L-asparaginase L-asparaginase	10 000 Ед/м ² , в/м ^б 10,000 U/m ² , IM ^b	44, 51, 58, 65, 72, 79-й
	5000 Ед/м ² , в/м ^а 5,000 U/m ² , IM ^a	44, 51, 58, 65, 72, 79-й
DNR Daunorubicin	30 мг/м ² , в/в 30 mg/m ² , IV	44, 58, 72, 85-й ^г
Дексаметазон Dexamethasone	6 мг/м ² , р.о. 6 mg/m ² , PO	85–95
Винкристин Vincristine	1,5 мг/м ² (максимум 2 мг), в/в 1.5 mg/m ² , (maximum 2 mg), IV	85-й, 92-й
Бортезомиб ^д Bortezomib ^d	1,3 мг/м ² , в/в 1.3 mg/m ² , IV	85, 89, 92, 96-й
Консолидация II Consolidation II		
6-меркаптопурин Mercaptopurine	50 мг/м ² , р.о. 50 mg/m ² , PO	99–140
Метотрексат Methotrexate	30 мг/м ² , в/м 30 mg/m ² , IM	99, 106, 113, 120, 127, 134-й
L-asparaginase L-asparaginase	10 000 Ед/м ² , в/м ^б 10,000 U/m ² , IM ^b	100, 107, 114, 121, 128, 135-й
	5000 Ед/м ² , в/м ^а 5,000 U/m ² , IM ^a	100, 107, 114, 121, 128, 135-й
Даунорубин ^г Daunorubicin ^g	30 мг/м ² , в/в 30 mg/m ² , IV	107, 128, 141-й ^г
Дексаметазон Dexamethasone	6 мг/м ² , р.о. 6 mg/m ² , PO	141–151
Винкристин Vincristine	1,5 мг/м ² (максимум 2 мг), в/в 1.5 mg/m ² (maximum 2 mg), IV	141-й, 148-й
Бортезомиб ^д Bortezomib ^d	1,3 мг/м ² , в/в 1.3 mg/m ² , IV	141, 145, 148, 152-й
Консолидация III Consolidation III		
6-меркаптопурин Mercaptopurine	50 мг/м ² , р.о. 50 mg/m ² , PO	155–196
Метотрексат Methotrexate	30 мг/м ² , в/м 30 mg/m ² , IM	155, 162, 169, 176, 183, 190-й
L-asparaginase L-asparaginase	10 000 Ед/м ² , в/м ^б 10,000 U/m ² , IM ^b	156, 163, 170, 177, 184, 191-й
	5000 Ед/м ² , в/м ^а 5,000 U/m ² , IM ^a	156, 163, 170, 177, 184, 191-й
Дексаметазон Dexamethasone	6 мг/м ² , р.о. 6 mg/m ² , PO	197–207
Винкристин Vincristine	1,5 мг/м ² (максимум 2 мг), в/в 1.5 mg/m ² (maximum 2 mg), IV	197-й, 204-й
DNR ^г Daunorubicin ^g	30 мг/м ² , в/в 30 mg/m ² , IV	107, 128, 141-й ^г
Бортезомиб ^д Bortezomib ^d	1,3 мг/м ² , в/в 1.3 mg/m ² , IV	141, 145, 148, 152-й

Таблица 2. *Терапевтический протокол ALL-МВ 2015 (продолжение)*
Table 2. *Treatment protocol ALL-MВ 2015 (continuation)*

Препараты <i>Medications</i>	Доза и путь введения <i>Dose and route</i>	Дни <i>Days</i>
Консолидация V^a <i>Consolidation V^a</i>		
6-меркаптопурин <i>Mercaptopurine</i>	50 мг/м ² , р.о. <i>50 mg/m², PO</i>	267–308
Метотрексат <i>Methotrexate</i>	30 мг/м ² , в/м <i>30 mg/m², IM</i>	267, 274, 281, 288, 295, 302-й
L-asparaginase <i>L-asparaginase</i>	5000 Ед/м ² , в/м ^а <i>5,000 U/m², IM^a</i>	268, 275, 282, 289, 296, 303-й
DNR <i>Daunorubicin</i>	30 мг/м ² , в/в <i>30 mg/m², IV</i>	309-й
Дексаметазон <i>Dexamethasone</i>	6 мг/м ² , р.о. <i>6 mg/m², PO</i>	309–322
Метилпреднизолон ^м <i>Methylprednisolone^m</i>	60 мг/м ² , р.о. <i>60 mg/m², PO</i>	309–322
Винкристин <i>Vincristine</i>	1,5 мг/м ² (максимум 2 мг), в/в <i>1.5 mg/m² (maximum 2 mg), IV</i>	309-й, 316-й
Консолидация VI^a <i>Consolidation VI^a</i>		
6-меркаптопурин <i>Mercaptopurine</i>	50 мг/м ² , р.о. <i>50 mg/m², PO</i>	323–364
Метотрексат <i>Methotrexate</i>	30 мг/м ² , в/м <i>30 mg/m², IM</i>	323, 330, 337, 344, 351, 358-й
L-asparaginase <i>L-asparaginase</i>	5000 Ед/м ² , в/м ^а <i>5,000 U/m², IM^a</i>	324, 331, 338, 345, 352, 359-й
Дексаметазон <i>Dexamethasone</i>	6 мг/м ² , р.о. <i>6 mg/m², PO</i>	309–322
Метилпреднизолон ^м <i>Methylprednisolone^m</i>	60 мг/м ² , р.о. <i>60 mg/m², PO</i>	309–322
Винкристин <i>Vincristine</i>	1,5 мг/м ² (максимум 2 мг), в/в <i>1.5 mg/m² (maximum 2 mg), IV</i>	309-й, 316-й
Интратекальная терапия^с <i>Intrathecal therapy^c</i>		
Метотрексат ^ж <i>Methotrexate^ж</i>	6/8/10/12 мг <i>6/8/10/12 mg</i>	1, 8, 15, 22, 29, 36, 43, 57, 71, 85, 99 ^з , 113 ^з , 127 ^з , 141, 155 ^з , 169 ^з , 183 ^з , 197, 211 ^з , ^н , 218 ^з , ^н , 253, 309, 365, 421, 463 ^з , 532-й ^н
Цитарабин <i>Cytarabine</i>	SRG: 16/20/26/30 мг ImRG: 20/30/40/50 мг <i>SRG: 16/20/26/30 mg</i> <i>ImRG: 20/30/40/50 mg</i>	
Преднизолон <i>Prednisone</i>	4/6/8/10 мг <i>4/6/8/10 mg</i>	
Краниальное облучение^с <i>CNS radiation therapy^с</i>		
SRG (любой возраст) <i>SRG (any age)</i>	–	
ImRG ^с /HRG: ≥ 1 < 3 года ≥ 3 лет	0/8 Гр 12 Гр	
ImRG ^с /HRG: ≥ 1 < 3 years ≥ 3 years	0/8 Gy 12 Gy	
Поддерживающая терапия^с <i>Maintenance therapy^с</i>		
6-меркаптопурин (1 р/сут) <i>Mercaptopurine (once daily)</i>	50 мг/м ² , р.о. <i>50 mg/m², PO</i>	Недели: 31–36, 39–44, 47–52, 55–60, 63–68, 71–76, 79–84, 87–92, 95–104-я <i>Weeks: 31–36, 39–44, 47–52, 55–60,</i> <i>63–68, 71–76, 79–84, 87–92, 95–104</i>
Метотрексат (1 р/нед) <i>Methotrexate (once weekly)</i>	30 мг/м ² , в/м <i>30 mg/m², IM</i>	<i>Weeks: 31–36, 39–44, 47–52, 55–60,</i> <i>63–68, 71–76, 79–84, 87–92, 95–104</i>
Дексаметазон <i>Dexamethasone</i>	6 мг/м ² , р.о. <i>6 mg/m², PO</i>	Недели: 37–38, 45–46, 53–54, 61–62, 69–70, 77–78, 85–86, 93–94-я <i>Weeks: 37–38, 45–46, 53–54, 61–62,</i> <i>69–70, 77–78, 85–86, 93–94</i>
Винкристин <i>Vincristine</i>	1,5 мг/м ² (максимум 2 мг), в/в <i>1.5 mg/m² (maximum 2 mg), IV</i>	

Таблица 2. Терапевтический протокол ALL-MB 2015 (окончание)
Table 2. Treatment protocol ALL-MB 2015 (end)

Препараты Medications	Доза и путь введения Dose and route	Дни Days
Поддерживающая терапия^a <i>Maintenance therapy^a</i>		
6-меркаптопурин (1 р/сут) <i>Mercaptopurine (once daily)</i>	50 мг/м ² , р.о. 50 mg/m ² , PO	Недели: 55–60, 63–68, 70–75, 78–83, 86–91, 94–99, 102–107, 110–115, 118–123-я Weeks: 55–60, 63–68, 70–75, 78–83, 86–91, 94–99, 102–107, 110–115, 118–123
Метотрексат (1 р/нед) <i>Methotrexate (once weekly)</i>	30 мг/м ² , в/м 30 mg/m ² , IM	Недели: 61–62, 69–70, 76–77, 84–85, 92–93, 100–101, 108–109, 116–117, 124–125-я Weeks: 61–62, 69–70, 76–77, 84–85, 92–93, 100–101, 108–109, 116–117, 124–125
Дексаметазон <i>Dexamethasone</i>	6 мг/м ² , р.о. 6 mg/m ² , PO	
Винкристин <i>Vincristine</i>	1,5 мг/м ² (максимум 2 мг), в/в 1.5 mg/m ² (maximum 2 mg), IV	

Примечание. HRG (high risk group) – группа высокого риска; ^a – в/в на 22-й день всем пациентам ImRG или у больных из SRG при наличии $\geq 10\%$ бластных клеток в КМ на 15-й день; ^b – только для пациентов ImRG; ^c – только для пациентов SRG; ^d – только для пациентов ImRG; ^e – только для пациентов с инициальным лейкоцитозом $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$, рандомизированных на ветвь “BTZ+”; ^f – дозировка в зависимости от возраста: < 1 года/1–2 года/2–3 года/ ≥ 3 лет; ^g – метотрексат не вводится после лучевой терапии; ^h – для пациентов ImRG < 10 лет, больных ≥ 15 лет, с инициальным лейкоцитозом $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$ и всех пациентов с инициальным поражением ЦНС; ⁱ – дозы для пациентов без/с инициальным поражением ЦНС; ^j – для пациентов > 10 лет (без t(12;21), без инициального поражения ЦНС); ^k – для пациентов ≥ 15 лет (без t(12;21) и t(4;11), с инициальным лейкоцитозом < $100 \times 10^9/\text{л}$); ^l – для пациентов ≥ 15 лет (без t(12;21) и t(4;11), с инициальным лейкоцитозом < $100 \times 10^9/\text{л}$, рандомизированных на ветвь “MePred”); ^m – кроме пациентов ≥ 15 лет (без t(12;21) и t(4;11), с инициальным лейкоцитозом < $100 \times 10^9/\text{л}$).

Note. HRG – high risk group; ^a – given on day 22 to all ImRG-patients or to SRG-patients with $\geq 10\%$ bone marrow blasts on day 15; ^b – only for ImRG-patients; ^c – only for SRG-patients; ^d – only for ImRG-patients; ^e – only for patients with initial leukocytosis $\geq 100 \times 10^9/\text{l}$, randomized to the “BTZ+” branch; ^f – dosages given for ages < 1 years/1–2 years/2–3 years/ ≥ 3 years; ^g – methotrexate not given after CNS irradiation; ^h – for ImRG-patients with age < 10 years, patients ≥ 15 years old and initial leukocytosis $\geq 100 \times 10^9/\text{l}$ and for patients with CNS-involvement at diagnosis; ⁱ – dosage in patients without/with CNS-involvement at diagnosis; ^j – for patients with age > 10 years (without t(12;21), without CNS-involvement at diagnosis); ^k – for patients ≥ 15 years (without t(12; 21) and t(4; 11), with initial leukocytosis < $100 \times 10^9/\text{l}$); ^l – for patients ≥ 15 years (without t(12; 21) and t(4; 11), with initial leukocytosis < $100 \times 10^9/\text{l}$, randomized to the “MePred” branch; ^m – excluding patients ≥ 15 years (without t(12; 21) and t(4; 11), with initial leukocytosis < $100 \times 10^9/\text{l}$).

Во время консолидации пациенты в зависимости от группы риска участвовали в рандомизированном сравнении различных режимов терапии метотрексатом (30 мг/м² и 2000 мг/м²), различных режимов использования аспарагиназы (нативная L-аспарагиназа в дозе 5000 Ед/м² и ПЭГ в дозе 1000 Ед/м²) и использования дополнительных интратекальных введений 3 препаратов (метотрексат, цитарабин, преднизолон) вместо краниального облучения.

Критерии стратификации на группы риска в исследовании ALL-MB 2008 представлены в табл. 3.

В период 2015–2020 гг. пациенты получали терапию согласно протоколу ALL-MB 2015 (см. табл. 2). Все пациенты из сформированной нами базы данных (БД) в рамках этого протокола получали введение ПЭГ в дозе 1000 Ед/м² на 3-и сутки терапии; высокие дозы метотрексата (5000 мг/м²) применялись только в блоках высокодозной терапии у пациентов группы высокого риска, в консолидациях все пациенты получали метотрексат в дозе 30 мг/м²; краниальное облучение проводилось только отдельным подгруппам пациентов (пациенты с инициальной нейрорлейкемией, пациенты старше 3 лет с Ph⁺-ОЛЛ, ВП-ОЛЛ и инициальным лейкоцитозом $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$, пациенты старше 10 лет терапевтической группы В). В зависимости от терапевтической группы и варианта лейкоза больные участвовали в различных рандомизированных исследованиях: использование прерывистого курса дексаметазона в индукции; использование различных стероидов (дексаметазон и метилпреднизолон) у пациентов старше 15 лет.

Таблица 3. Стратификация на группы риска в исследовании ALL-MB 2008
Table 3. Stratification into risk groups in ALL-MB 2008

Группа риска Risk group	Критерии Criteria
SRG	<p>Все критерии должны выполняться:</p> <ul style="list-style-type: none"> • инициальное количество лейкоцитов < $30 \times 10^9/\text{л}$ • размер селезенки < 4 см от края реберной дуги <ul style="list-style-type: none"> • нет поражения ЦНС • не-T-иммунофенотип • нет t(4;11) и/или t(9;22) • ремиссия достигнута к 36-му дню терапии <p>All criteria must be complied:</p> <ul style="list-style-type: none"> • initial WBC count < $30 \times 10^9/\text{L}$ <ul style="list-style-type: none"> • spleen size < 4 cm • no CNS-involvement • non-T-immunophenotype • no t(4;11) and/or t(9;22) • remission achieved at day 36
ImRG	<ul style="list-style-type: none"> • нет t(4;11) и/или t(9;22) и • ремиссия достигнута к 36-му дню терапии <p>И, по крайней мере, присутствует один из следующих критериев:</p> <ul style="list-style-type: none"> • инициальное количество лейкоцитов $\geq 30 \times 10^9/\text{л}$ и < $100 \times 10^9/\text{л}$ для ВП-ОЛЛ • размер селезенки ≥ 4 см от края реберной дуги <ul style="list-style-type: none"> • инициальное поражение ЦНС (ЦНС 3) <ul style="list-style-type: none"> • T-ОЛЛ <ul style="list-style-type: none"> • no t(4;11) and/or t(9;22) and • remission achieved at day 36 <p>With at least one of following criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> • initial WBC count $\geq 30 \times 10^9/\text{L}$ and < $100 \times 10^9/\text{L}$ for BCP-ALL <ul style="list-style-type: none"> • spleen size ≥ 4 cm • CNS-involvement (CNS 3) <ul style="list-style-type: none"> • T-cell ALL
HRG	<ul style="list-style-type: none"> • t(4;11) и/или t(9;22) • инициальное количество лейкоцитов $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$ и ВП-ОЛЛ • нет ремиссии на 36-й день терапии <ul style="list-style-type: none"> • t(4;11) and/or t(9;22) <p>• initial WBC count $\geq 100 \times 10^9/\text{L}$ and BCP-ALL</p> <ul style="list-style-type: none"> • no remission at day 36

В протоколе ALL-MB 2015 не было как таковой стратификации на группы риска, пациенты разделялись на несколько так называемых терапевтических групп. Поэтому для целей данного анализа при разделении пациентов на группы риска мы использовали критерии стратификации протокола ALL-MB 2008 (см. табл. 3).

Статистический анализ

Для оценки результатов терапии для группы пациентов с СД была сформирована контрольная группа сравнения из всех пациентов с ОЛЛ, зарегистрированных в БД. Для минимизации различий между группами был применен метод подбора пар (matched-pair). Процедура подбора соответствий (пар) осуществлялась путем перебора медицинских записей в БД и сопоставления данных с данными текущего случая пациента с СД. Для этого была написана специальная программа на языке R, версия 3.4.0 (2017-04-21), которая реализовывала алгоритм со следующими критериями подбора:

1. Принадлежность к одному исследованию (ALL-MB 2008 или ALL-MB 2015).
 2. Совпадение по иммунофенотипу.
 3. Совпадение по результатам генетического анализа.
 4. Совпадение возраста полных лет, если не удастся найти пару, то:
 - а. для детей младше 10 лет – выбор наибольшего возможного возраста младше текущего;
 - б. для детей старше 10 лет – выбор наименьшего возможного возраста старше текущего.
 5. Совпадение статуса ЦНС.
 6. Совпадение группы риска.
 7. Совпадение десятка инициального количества лейкоцитов (WBC), если не удастся найти пару, то:
 - а. для WBC < 30 – наибольший возможный менее текущего;
 - б. для WBC ≥ 30 и < 100 – любой ближайший из интервала 30–100;
 - с. для WBC ≥ 100 – любой больше 100.
 8. Размер селезенки (пальпаторно, из-под края реберной дуги):
 - а. если текущий < 4 см – любой < 4 см;
 - б. если текущий ≥ 4 см – любой ≥ 4 см.
 9. Размер печени (пальпаторно, из-под края реберной дуги):
 - а. если текущий < 4 см – любой < 4 см;
 - б. если текущий ≥ 4 см – любой ≥ 4 см.
- Случай считался подобранным при выполнении всех 9 критериев.

Если была возможность подобрать более 2 пар, предпочтение отдавалось первым двум с наименьшими датами диагноза. Таким образом была сформирована когорта пациентов, различающихся только по одному признаку – наличию или отсутствию СД (1 пациент с СД-ОЛЛ против 2 с не-СД-ОЛЛ).

Результаты терапии ОЛЛ оценивали по числу пациентов, у которых была достигнута полная ремиссия (ПР), количеству ранних смертей, рецидивов, летальных исходов в ПР и числу больных, находя-

щихся в продолжительной ПР (ППР), а также по показателям БСВ и ОВ, рассчитанным по методу Каплана–Майера [12] за 6-летний период. Для сравнения кривых выживаемости использовали непараметрический критерий log-rank [13]. Выживаемость рассчитывалась от даты диагностики ОЛЛ до даты наступления неблагоприятного события или даты последнего контакта с пациентом. При оценке БСВ событиями считались: смерть в индукции, смерть в ремиссии, рецидив, вторая опухоль, рефрактерность к терапии (non-responder). У пациентов, не достигших ремиссии, датой наступления события считалась нулевая точка (дата диагноза). При оценке ОВ событием являлась смерть по любой причине.

Оценку КЧР или ССЛ проводили согласно методике J. Kalbfleisch, R. Prentice [14, 15], с помощью специальной программы R. Для сравнения рисков использовали метод Грея.

При сравнении групп пациентов по категориальным признакам использовали критерий χ^2 или критерий Фишера.

Статистические вычисления были выполнены с помощью программ Prisma Graphpad, версия 3.0 (GraphPad Software Inc, Сан-Диего, США), STATISTICA, версия 6.0 (Statsoft Inc, Талса, США) и программы R, версия 3.4.0 (2017-04-21).

Различия между сравниваемыми параметрами считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты

Всего в БД с января 2008 г. по декабрь 2020 г. были зарегистрированы 7198 первичных пациентов с ВП-ОЛЛ в возрасте от 1 года до 18 лет, получавших лечение в клиниках России и Белоруссии по протоколам ALL-MB 2008 и ALL-MB 2015. Из них с СД оказалось 135 (1,88 %) человек. Из общей группы из 8296 первичных пациентов были исключены пациенты с Т-клеточным ОЛЛ, так как среди них не оказалось ни одного больного с СД.

Инициальные характеристики и анализ результатов терапии [9] представлены в табл. 4, 5 и на рис. 1. Из табл. 4 видно, что различий в инициальных характеристиках между группами нет, т. е. группа сравнения подобрана качественно. Дальнейшая оценка результатов терапии проводилась в группе пациентов с СД и в группе сравнения (см. «Материалы и методы»).

Результаты терапии представлены в табл. 6. Обращает на себя внимание, что в группе пациентов с СД летальность была статистически значимо выше, чем в группе сравнения. Смерть в индукции составила 10,4 % и 1,9 % соответственно ($p < 0,001$); смерть в ремиссии – 8,1 % и 1,9 % соответственно ($p < 0,001$). При этом различий в частоте развития рецидивов не отмечено.

Кривые выживаемости и риска развития рецидивов и ССЛ представлены на рис. 1. БСВ пациентов с СД составила 67 ± 5 %, что существенно ниже, чем в группе сравнения (86 ± 2 %), $p < 0,001$. ОВ также была ниже и составила 76 ± 4 % против 91 ± 2 %, $p < 0,001$. В отношении КЧР статистически значимых

Таблица 4. Характеристика пациентов с СД-ОЛЛ и не-СД-ОЛЛ, включенных в анализ результатов терапии (подобранных методом подбора пар)
Table 4. Characteristics of ALL patients with DS and without DS included in treatment results analysis (by matched-pair method)

Характеристика Characteristic	СД with DS		Не-СД without DS		p
	n	%	n	%	
Всего Total	135	100	270	100	
Пол Gender					
мальчики boys	66	48,9	132	48,9	0,916
девочки girls	69	51,1	138	51,1	
Возраст, годы Age, years					
< 3	26	19,3	53	19,6	0,996
≥ 3 < 10	96	71,1	191	70,7	
≥ 10	13	9,6	26	9,6	
Инициальный лейкоцитоз, × 10⁹/л WBC initial, × 10 ⁹ /L					
< 30	103	76,3	206	76,3	1,000
≥ 30 < 100	25	18,5	50	18,5	
≥ 100	7	5,2	14	5,2	
Размеры селезенки, см от края реберной дуги Spleen size, cm					
< 4	104	77,0	204	75,6	0,837
≥ 4	31	23,0	66	24,4	
Наличие поражения ЦНС Initial CNS-involvement					
да yes	4	3,0	6	2,2	0,910
нет no	131	97,0	264	97,8	
Генетические перестройки* Genetics*					
t(9;22)	1	0,7	2	0,7	0,539
t(12;21)	11	8,1	22	8,1	0,549
Протокол терапии Treatment protocol					
ALL-MB 2008	44	32,6	88	32,6	0,910
ALL-MB 2015	91	67,4	182	67,4	
Группа риска Risk group					
SRG	72	53,3	144	53,3	1,000
ImRG	52	38,5	104	38,5	
HRG	11	8,2	22	8,1	

Примечание. * – генетические перестройки и ответ на 8-й и 15-й дни известны не у всех пациентов.

Note. * – genetics, 8 and 15 day response only for patients with available data.

различий не получено, а вот риск ССЛ оказался существенно выше у пациентов с СД ($18,7 \pm 3,4$ % против $3,8 \pm 1,2$ %; $p < 0,001$).

Сравнительный анализ результатов терапии в зависимости от выбранного протокола лечения представлен в табл. 6, 7 и на рис. 2–4. БСВ пациентов с СД в группе ALL-MB 2008 составила 64 ± 7 % против 85 ± 4 % в группе без СД ($p = 0,001$), в группе ALL-MB 2015 – 67 ± 7 % против 84 ± 4 % соответственно ($p = 0,001$). ОВ в группе ALL-MB 2008 составила 70 ± 7 % у детей с СД против 88 ± 4 % в группе «спорадических» ОЛЛ ($p < 0,001$), в группе ALL-MB 2015 – 78 ± 6 % против 92 ± 3 % соответственно ($p < 0,001$).

В отношении КЧР статистически значимых различий не получено ($13,7 \pm 5,3$ % у пациентов с СД против $10,2 \pm 3,2$ % в группе без СД на протоколе ALL-MB 2008; $p = 0,39$ и $14,8 \pm 6,1$ % у пациентов с СД против $12,3 \pm 3,9$ % в группе без СД на протоколе ALL-MB 2015; $p = 0,96$). ССЛ оказалась выше у пациентов с СД ($20,5 \pm 6,1$ % против $4,5 \pm 2,2$ %; $p = 0,004$ в группе ALL-MB 2008 и $18 \pm 4,1$ % против $3,3 \pm 1,3$ %; $p < 0,001$ в группе ALL-MB 2015). В структуре смертности среди пациентов, получавших терапию по протоколу ALL-MB 2008 (см. табл. 6), преобладала индукционная летальность (18 % при СД-ОЛЛ против 1 % при не-СД-ОЛЛ; $p < 0,001$). В группе ALL-MB

Таблица 5. Результаты терапии пациентов с СД-ОЛЛ и не-СД-ОЛЛ, включенных в анализ (подобранных методом подбора пар)

Table 5. Treatment results of ALL patients with DS and without DS included in analysis (by matched-pair method)

Характеристика Characteristic	СД with DS		Не-СД without DS		p
	n	%	n	%	
Всего Total	135	100	270	100	
Смерть в индукции Early death	14	10,4	5	1,9	< 0,001
Рефрактерность к терапии Non-responder	1	0,7	0	0,0	0,157
Достигли ПП CR achieved	120	88,9	265	98,1	< 0,001
Смерть в ремиссии Remission death	11	8,1	5	1,9	0,002
Рецидивы Relapses	14	10,4	22	8,1	0,459
LFU	2	1,5	5	1,9	0,788
Находятся в ППР CCR	93	68,9	233	86,3	< 0,001

Note. CR – complete remission; CCR – continuous complete remission; LFU – lost-to-follow-up.

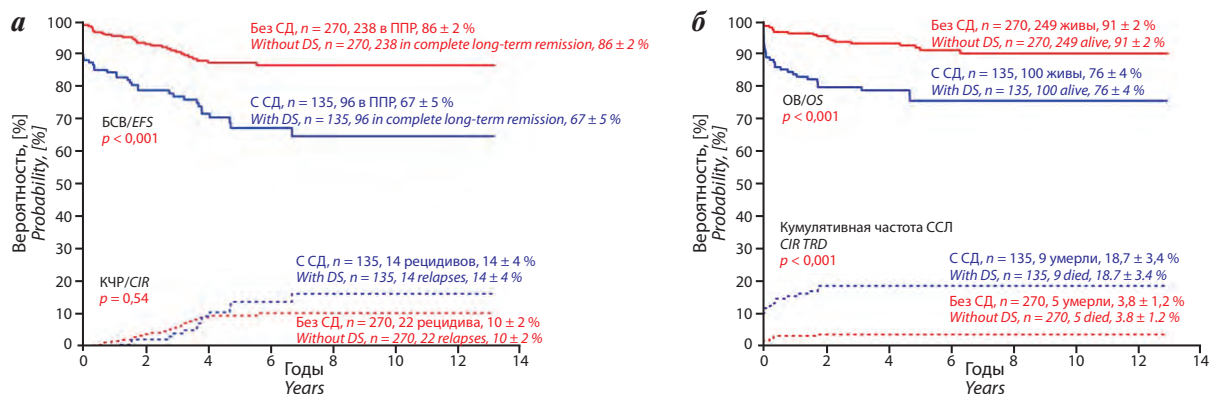


Рис. 1. Результаты терапии пациентов с СД-ОЛЛ и не-СД-ОЛЛ, включенных в анализ (подобранных методом подбора пар): а – БСВ и КЧР; б – ОВ и кумулятивная частота ССЛ

Fig. 1. Treatment results of ALL patients with DS and without DS included in analysis (by matched-pair method): а – event-free survival (EFS) and cumulative incidence of relapse (CIR); б – overall survival (OS) and cumulative incidence of treatment-related death (CI TRD)

2015 статистически значимым событием оказалась смерть в ремиссии (10 % при СД-ОЛЛ против 1 % при не-СД-ОЛЛ; $p < 0,001$). Анализ посмертных эпикризов умерших пациентов с СД-ОЛЛ показал, что все летальные исходы были связаны с неподдающимися контролю инфекционными осложнениями, развившимися на фоне индуцированной ХТ токсичностью. Из 9 больных, получавших терапию по ALL-MB 2015 и умерших в ремиссии, 5 проводилась консолидационная терапия, 4 – поддерживающая. Сравнение кривых выживаемости не показало преимуществ одного протокола лечения перед другим (см. рис. 4), однако сравнение по категориальным признакам выявило ряд отличий в результатах лечения по протоколам ALL-MB 2008 и ALL-MB 2015. По нашим данным, эффективность индукционной терапии (вероятность выхода в ПР) среди пациентов с СД, получавших терапию по протоколу ALL-MB 2008, против детей

с СД-ОЛЛ, лечившихся по протоколу ALL-MB 2015, составила 80 % против 92 % соответственно ($p = 0,018$). Вероятность достижения ППР также оказалась ниже в группе ALL-MB 2008 по сравнению с ALL-MB 2015 – 57 % против 75 % соответственно; $p < 0,001$.

Также стоит обратить внимание на то, что среди 44 пациентов с СД-ОЛЛ в группе ALL-MB 2008 33 ребенка не получали ПЭГ в индукции ремиссии. Сравнение кривых выживаемости не показало статистически значимых различий между этими группами (рис. 5). Анализ по категориальным признакам (табл. 8) выявил преимущества тотальной интеграции ПЭГ в индукционной фазе лечения за счет большей вероятности достижения ПР (78,79 % в группе ALL-MB 2008 без ПЭГ в индукции против 92,3 % в группе ALL-MB 2015; $p = 0,0355$) и ППР (51,52 % в группе ALL-MB 2008 без ПЭГ в индукции против 74,73 % в группе ALL-MB 2015; $p = 0,014$).

Таблица 6. Результаты терапии пациентов с СД-ОЛЛ и не-СД-ОЛЛ, включенных в анализ (подобранных методом подбора пар) с учетом выбранного протокола лечения

Table 6. Treatment results of ALL patients with DS and without DS included in analysis (by matched-pair method) depending on selected treatment protocol

Характеристика Characteristic	СД with DS		Не-СД without DS		p
	n	%	n	%	
Протокол терапии ALL-MB 2008 Treatment protocol ALL-MB 2008					
Всего Total	44	100	88	100	
Смерть в индукции Early death	8	18,18	1	1,13	< 0,001
Рефрактерность к терапии Non-responder	1	2,27	0	0,00	0,156
Достигли ПР CR achieved	35	79,54	87	98,86	< 0,001
Смерть в ремиссии Remission death	1	2,27	4	4,55	0,520
Рецидивы Relapses	7	15,9	8	9,09	0,245
LFU	2	4,55	2	2,27	0,473
Находятся в ППР CCR	25	56,82	73	82,96	0,002
Протокол терапии ALL-MB 2015 Treatment protocol ALL-MB 2015					
Всего Total	91	100	182	100	
Смерть в индукции Early death	7	7,69	9	4,95	0,363
Рефрактерность к терапии Non-responder	0	0,00	0	0,00	—
Достигли ПР CR achieved	84	92,3	173	95,05	0,363
Смерть в ремиссии Remission death	9	9,89	1	0,55	< 0,001
Рецидивы Relapses	7	7,69	12	6,59	0,737
LFU	0	0,00	1	0,55	0,479
Находятся в ППР CCR	68	74,73	159	87,36	0,009

Таблица 7. Сравнительные результаты терапии пациентов с СД-ОЛЛ, получавших лечение по протоколам ALL-MB 2008 и ALL-MB 2015

Table 7. Comparative treatment results of ALL patients with DS, who received therapy according to the protocols ALL-MB 2008 and ALL-MB 2015

Характеристика Characteristic	ALL-MB 2008		ALL-MB 2015		p
	n	%	n	%	
Всего Total	44	100	91	100	
Смерть в индукции Early death	8	18,18	7	7,69	0,070
Рефрактерность к терапии Non-responder	1	2,27	0	0,00	0,149
Достигли ПР CR achieved	35	79,54	84	92,3	0,018
Смерть в ремиссии Remission death	1	2,27	9	9,89	0,114
Рецидивы Relapses	7	15,9	7	7,69	0,143
LFU	2	4,55	0	0,00	0,041
Находятся в ППР CCR	25	56,82	68	74,73	< 0,001

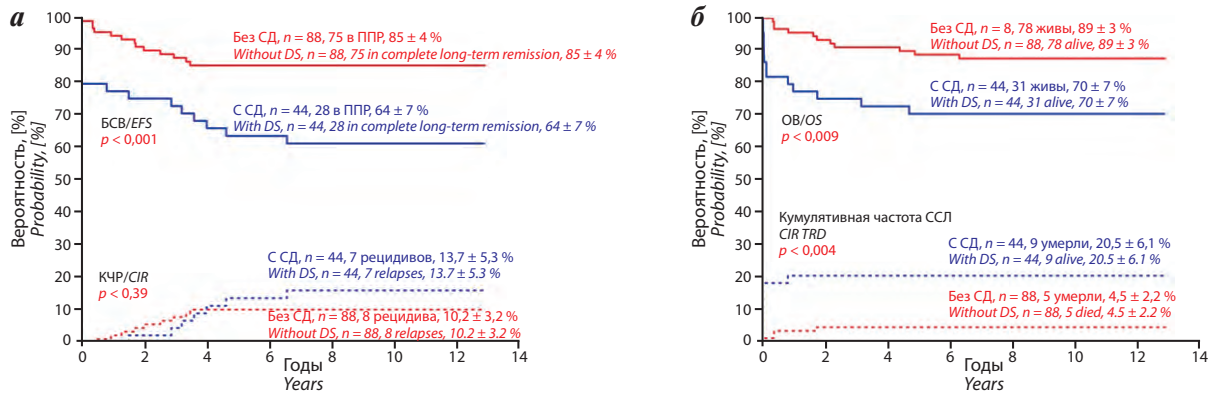


Рис. 2. Результаты терапии пациентов с СД-ОЛЛ и не-СД-ОЛЛ, включенных в анализ (подобранных методом подбора пар), получавших лечение по протоколу ALL-MB 2008: а – БСВ и КЧР; б – ОВ и кумулятивная частота ССЛ

Fig. 2. Treatment results of ALL patients with DS and without DS included in analysis (by matched-pair method) who received therapy according to the ALL-MB 2008 protocol: а – EFS and CIR; б – OS and CI TRD

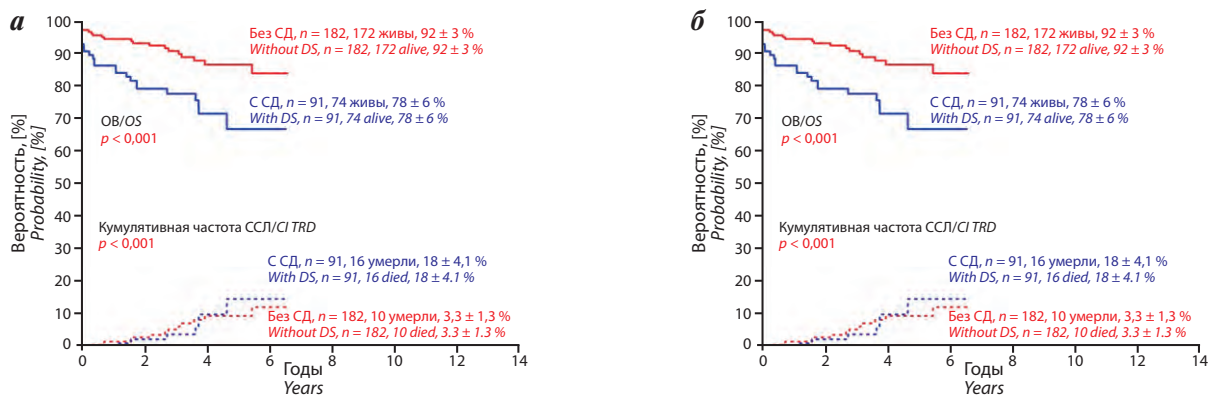


Рис. 3. Результаты терапии пациентов с СД-ОЛЛ и не-СД-ОЛЛ, включенных в анализ результатов терапии (подобранных методом подбора пар), получавших лечение по протоколу ALL-MB 2015: а – БСВ и КЧР; б – ОВ и кумулятивная частота ССЛ

Fig. 3. Treatment results of ALL patients with DS and without DS included in treatment results analysis (by matched-pair method) who received therapy according to the ALL-MB 2015 protocol: а – EFS and CIR; б – OS and CI TRD

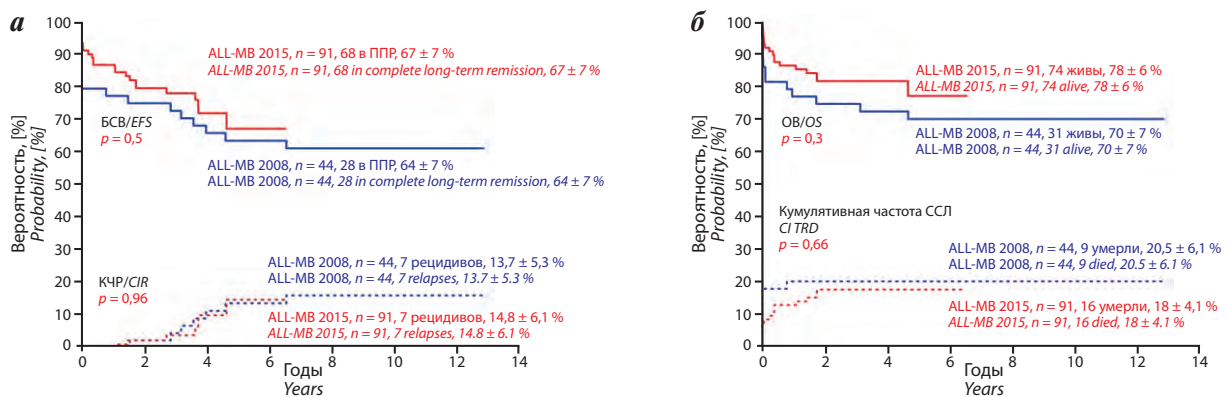


Рис. 4. Результаты терапии пациентов с СД-ОЛЛ, получавших лечение по протоколам ALL-MB 2008 и ALL-MB 2015: а – БСВ и КЧР; б – ОВ и кумулятивная частота ССЛ

Fig. 4. Treatment results of ALL patients with DS who received therapy according to the ALL-MB 2008 and ALL-MB 2015 protocols: а – EFS and CIR; б – OS and CI TRD

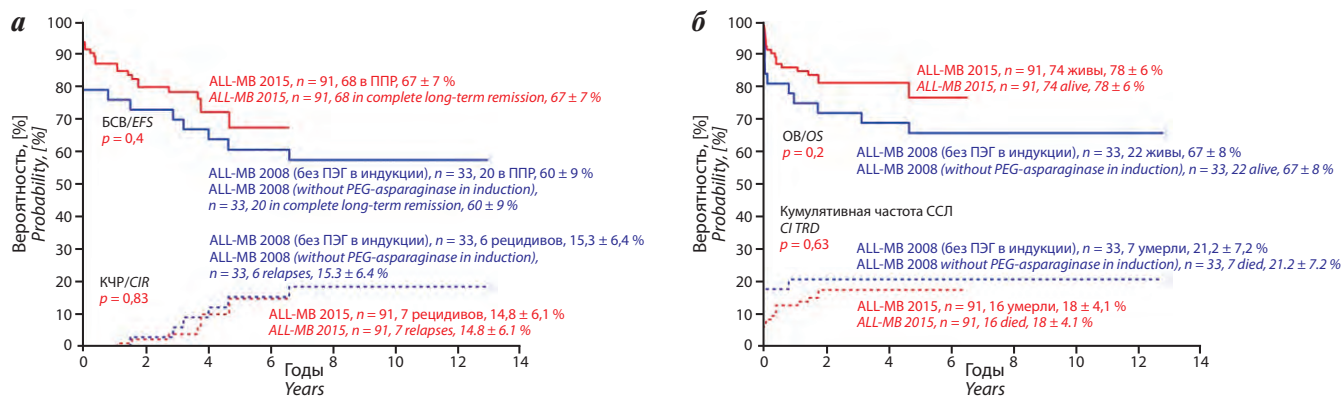


Рис. 5. Результаты терапии пациентов с СД-ОЛЛ, получавших лечение по протоколам ALL-MB 2008 (без ПЭГ в индукции) и ALL-MB 2015: а – БСВ и КЧР; б – ОВ и кумулятивная частота ССЛ

Fig. 5. Treatment results of ALL patients with DS who received therapy according to the ALL-MB 2008 (without PEG-asparaginase in induction phase) and ALL-MB 2015 protocols: а – EFS and CIR; б – OS and CI TRD

Таблица 8. Сравнительные результаты терапии пациентов с СД-ОЛЛ, получавших лечение по протоколам ALL-MB 2008 (без ПЭГ в индукции) и ALL-MB 2015

Table 8. Comparative treatment results of ALL patients with DS, who received therapy according to the protocols ALL-MB 2008 (without PEG-asparaginase in induction phase) and ALL-MB 2015

Характеристика Characteristic	ALL-MB 2008		ALL-MB 2015		p
	n	%	n	%	
Всего Total	33	100	91	100	
Смерть в индукции Early death	6	18,18	7	7,69	0,092
Рефрактерность к терапии Non-responder	1	3,03	0	0,00	0,095
Достигли ПР CR achieved	26	78,79	84	92,3	0,0355
Смерть в ремиссии Remission death	1	3,03	9	9,89	0,215
Рецидивы Relapses	6	18,18	7	7,69	0,092
LFU	2	6,06	0	0,00	0,017
Находятся в ППР CCR	17	51,52	68	74,73	0,014

Обсуждение

Первое упоминание о сочетании лейкемии и СД (в его нынешней трактовке) датировано 1930 г. в статье Брюстера и Кэннона «Острая лимфатическая лейкемия: история болезни 11-месячного монгольского идиота» [16]. Хотя, учитывая современные литературные данные и возраст пациента, мы осмелимся предположить, что в данной публикации речь шла не об ОЛЛ, а об ОМЛ, тем не менее именно с нее начинается история изучения лейкоза, ассоциированного с СД. В настоящее время анализ результатов лечения детей с СД-ОЛЛ проводится большинством крупных исследовательских групп, благодаря чему описаны биологические особенности СД-ОЛЛ:

– плохие результаты терапии, которые отмечены практически всеми исследовательскими группами [9, 17–23]. Единственная группа, опубликовавшая удовлетворительные результаты для небольшой выборки из 38 детей с СД-ОЛЛ, связала хорошие результаты терапии с индивидуальным подбором дозы внутривенного метотрексата и профилактикой лейковории, в том числе после интратекальных введений [24];

– преобладающая доля ВП-ОЛЛ, при этом Т-клеточные ОЛЛ и ОЛЛ из периферических (зрелых) В-лимфоцитов у пациентов с СД практически не встречаются [9, 17–23];

– редкая встречаемость типичных стратифицирующих ОЛЛ неблагоприятных и благоприятных генетических событий [9, 17–23].

Современные литературные данные свидетельствуют о патогенетической цепи, связанной с несколькими последовательными событиями, ассоциированными с трисомией 21: иницирующей роли гена *DYRK1A* [25], гиперэкспрессии гена *HMGNI* [26] и гиперэкспрессии рецептора *CRLF2* в большинстве случаев СД-ОЛЛ [27] с активацией *CRLF2*-*STAT*-пути. При этом непосредственная причина повышенной экспрессии *CRLF2* у пациентов с СД-ОЛЛ в настоящее время неизвестна. Только 30–50 % СД-ОЛЛ имеют мутации *JAK2*, у 40–60 % СД-ОЛЛ встречаются мутации других киназ. Мутация в гене *CRLF2* обнаруживается в 10 % случаев СД-ОЛЛ [28]. Чаще всего выявляются аномалии, приводящие к формированию химерного гена *P2RY8-CRLF2* или к транслокации

с локусом *IGH* в *14q22.7* [27]. Однако значение влияния всех этих событий на прогноз при СД-ОЛЛ до конца неясно, но, по немногочисленным данным, не связано с неблагоприятным исходом [29] в отличие от BCR-ABL1-подобной лейкемии у не-СД-ОЛЛ пациентов [30]. Объяснение этого феномена может быть связано с естественным подавлением активированного *JAK-2* у CRLF2-позитивных СД-ОЛЛ из-за aberrаций с потерей функции в гене *USP9X*, о котором было сообщено O. Schwartzman et al. по результатам интегративного геномного анализа 25 случаев-ремиссий и рецидивов СД-ОЛЛ [31]. Таким образом, что с научной точки зрения нелогично, подавление «гиперсигнализации» CRLF2-STAT-пути может инициировать прогрессирование СД-ОЛЛ.

— значительная роль осложнений, связанных с токсичностью полихимиотерапии и, как следствие, высокой доли ССЛ в структуре выживаемости пациентов с СД-ОЛЛ [9, 17–23]. Вероятно, это связано с тем, что конституциональная дополнительная копия хромосомы 21 у детей с СД приводит к изменению метаболизма метотрексата [32, 33] и 6-меркаптопурина [33]. Как известно, транспорт метотрексата внутрь клеток осуществляется с помощью восстановленного носителя фолиевой кислоты (reduced folat carrier, RFC) [34]. Ген, кодирующий RFC, локализован в критической области хромосомы 21 — *21q22.3* (ген *RFC1*, он же *IFC1* или *SLC19A1*) [34]. В гипердиплоидных лимфобластах, содержащих дополнительные копии хромосомы 21, экспрессия гена происходит сильнее по сравнению с негипердиплоидными бластами, способствуя повышенному уровню образования полиглутаматов метотрексата [35, 36]. Повышенная экспрессия *RFC1* может также привести к большему внутриклеточному транспорту метотрексата в различных тканях тела пациентов с СД (например, в желудочно-кишечном тракте), а также в лимфобластах, что способствует увеличению токсичности метотрексата у пациентов с СД. Усиление пуринового метаболизма при СД, приводящее к большей потребности в тетрагидрофолатах и повышенной чувствительности к метотрексату, также может происходить из-за активации ферментных систем на хромосоме 21 [37], замыкая порочный круг, если говорить о чрезмерной токсичности метотрексата как патологическом состоянии. Важным является то, что одновременное введение метотрексата и 6-меркаптопурина приводит к большей биодоступности 6-меркаптопурина и увеличивает включение метаболита 6-меркаптопурина — 6-тиогуанина — в ДНК, что приводит к еще большему цитотоксическому эффекту [38].

Еще одной важной фенотипической особенностью людей с СД является ассоциированная с синдромом лейкопении [39], которую необходимо учитывать при индивидуальном подборе доз метотрексата и 6-меркаптопурина во время проведения терапии.

Вероятно, важное значение также имеет и токсичность антрациклинов, хорошо проанализированная для пациентов с СД-ОМЛ [40]. Не исключено, что

решающим для СД является не кардиотоксичность антрациклинов, а индуцированная этой группой препаратов миелосупрессия.

Также высокую летальность можно связать с инициальными соматическими врожденными аномалиями и с ассоциированными с СД нарушениями иммунитета [41, 42]. Сегодня к ним относят Т- и В-клеточную лимфопению с заметным уменьшением количества наивных лимфоцитов, нарушения митоген-индуцированной пролиферации Т-клеток, снижение специфических ответов антител на иммунизацию и дефекты хемотаксиса нейтрофилов. Имеются ограниченные доказательства генетических аномалий, вторичных по отношению к трисомии хромосомы 21 и влияющих на иммунную систему, таких как потенциальные последствия гиперэкспрессии генов, в первую очередь *SOD1* и *RCAN1*. Постулируется вторичный иммунодефицит из-за метаболических или пищевых факторов при СД, особенно дефиците цинка. Неиммунологические факторы, в том числе аномальные анатомические структуры (например, небольшой ушной канал, трахеомалация) и гастроэзофагеальный рефлюкс, могут играть роль в увеличении частоты инфекций дыхательных путей. Молекулярные механизмы, приводящие к иммунным дефектам, наблюдаемым у людей с СД, и вклад этих иммунологических аномалий в повышенный риск инфекций требуют дальнейшего изучения.

В данной работе мы проанализировали инициальные характеристики, ответ на терапию и ее результаты у 135 пациентов с СД-ОЛЛ, зарегистрированных в БД исследовательской группы «Москва—Берлин» за 13 лет и получавших терапию по протоколам ALL-MB 2008 и ALL-MB 2015. Наша выборка примерно соответствует, а в некоторых случаях даже превосходит опубликованные в последние годы основными международными группами [9, 17–23].

Анализ результатов терапии по протоколу ALL-MB 2008 и ALL-MB 2015 у пациентов с СД-ОЛЛ проведен нами в сравнении с группой, специально подобранной с помощью метода подбора пар (“match-pair”), таким образом была создана группа сравнения, которая полностью соответствует группе СД-ОЛЛ по всему набору инициальных характеристик. Учитывая ретроспективный характер нашей работы, этот способ является возможным аналогом рандомизации, что делает полученные данные статистически значимыми.

Результаты терапии среди пациентов СД-ОЛЛ, получавших лечение как по протоколу ALL-MB 2008, так и по протоколу ALL-MB 2015, в сравнении со «спорадическими» ОЛЛ являются неудовлетворительными и коррелируют с данными, которые были опубликованы большинством крупных исследовательских групп, включая «Москва—Берлин», ранее [9, 17–23].

БСВ пациентов с СД-ОЛЛ в группе ALL-MB 2008 составила $64 \pm 7\%$ против $85 \pm 4\%$ среди не-СД-ОЛЛ ($p = 0,001$), в группе ALL-MB 2015 — $67 \pm 7\%$ про-

тив 84 ± 4 % соответственно ($p = 0,001$). ОВ в группе ALL-MB 2008 составила 70 ± 7 % у детей с СД против 89 ± 3 % у не-СД пациентов ($p = 0,009$), в группе ALL-MB 2015 – 78 ± 6 % против 92 ± 3 % соответственно ($p < 0,001$). Различия в выживаемости были обусловлены резким увеличением летальности на всех этапах терапии у пациентов с СД-ОЛЛ (риск ССЛ оказался выше у пациентов с СД: $20,5 \pm 6,1$ % против $4,5 \pm 2,2$ %; $p = 0,004$ в группе ALL-MB 2008 и $18 \pm 4,1$ % против $3,3 \pm 1,3$ %; $p < 0,001$ в группе ALL-MB 2015) без достоверного увеличения КЧР.

Сравнение групп по категориальным признакам выявило ряд отличий в результатах лечения по протоколам ALL-MB 2008 и ALL-MB 2015. По нашим данным, эффективность индукционной терапии (вероятность выхода в ПР) среди пациентов с СД, получавших терапию по протоколу ALL-MB 2008, против детей с СД-ОЛЛ, лечившихся по протоколу ALL-MB 2015, составила 80 % против 92 % соответственно ($p = 0,018$). Вероятность достижения ППР также оказалась ниже в группе ALL-MB 2008 по сравнению с ALL-MB 2015 – 57 % против 75 % соответственно; $p < 0,001$. По нашему мнению, снижение индукционной летальности связано с более качественным контролем над лейкоемией за счет тотальной интеграции в рамках протокола ALL-MB 2015 ПЭГ в начале проведения индукционной терапии, что подтвердилось большей вероятностью достижения ПР (78,79 % в группе ALL-MB 2008 без ПЭГ в индукции против 92,3 % в группе ALL-MB 2015; $p = 0,0355$) и ППР (51,52 % в группе ALL-MB 2008 без ПЭГ в индукции против 74,73 % в группе ALL-MB 2015; $p = 0,014$) по результатам проведенного статистического анализа.

Быстрое достижение ремиссии способствует снижению риска развития фульминантных септических состояний на фоне индуцированной терапией токсичности (особенно в отношении слизистых оболочек). При сравнении частоты смертей в ремиссии среди пациентов с СД-ОЛЛ, получавших терапию по протоколам ALL-MB 2008 и ALL-MB 2015, статистически значимых различий не выявлено (2,27 % против 9,89 %; $p = 0,114$). В целом результаты лечения СД-ОЛЛ по протоколу ALL-MB 2015 оказались лучше, чем по протоколу ALL-MB 2008, прежде всего за счет большего числа пациентов, достигших ПР и ППР.

В любом случае неудовлетворительные результаты терапии у пациентов с СД-ОЛЛ в связи с ее высокой токсичностью свидетельствует о том, что необходимо-

сти в дальнейшей интенсификации ХТ нет. Отсутствие различий в частоте развития рецидивов предполагает эффективность терапии особо низкой интенсивности у таких больных. Дальнейшая оптимизация терапии должна быть связана исключительно с поиском путей снижения летальности.

Одной из особенностей нашего протокола, наряду с редукцией ХТ, является интенсивное использование интратекальных введений химиопрепаратов, в том числе метотрексата. Одним из способов преодоления чрезмерной токсичности может стать введение в практику обязательного использования лейковорина у таких пациентов при проведении интратекальной терапии. Также стоит проявлять особую осторожность при проведении подбора доз метотрексата и 6-меркаптопурина, начинать подбор с редуцированных до 10–15 % доз, с очень постепенной эскалацией дозы до предельно переносимой для каждого конкретного пациента. Терапия любых оппортунистических заболеваний у пациента с СД-ОЛЛ требует осторожности на всех этапах лечения, включая поддерживающую терапию, и должна проводиться под контролем профильного специалиста (гематолога, детского онколога), способного своевременно распознать жизнеугрожающие осложнения и провести необходимую коррекцию режима ХТ и сопроводительной терапии.

Заключение

Пациенты с СД-ОЛЛ, безусловно, являются отдельной группой среди всех пациентов с ОЛЛ в связи с уникальными биологическими особенностями, связанными как с лейкоемией, так и с фенотипическими особенностями СД. Необходимы дальнейшие исследования по изучению молекулярно-генетических и других особенностей этой группы больных. Результаты терапии пациентов с СД-ОЛЛ на сегодняшний день остаются неудовлетворительными за счет высокой токсичности терапии и связанной с ней летальности даже на этапах поддерживающей терапии, что не характерно для «спорадического» детского ОЛЛ. Необходимы новые подходы к сопроводительной терапии с учетом имеющихся данных об особенностях фармакокинетики и метаболизма лекарственных препаратов у таких пациентов. Также необходимы новые исследования по использованию современных молекулярно-нацеленных препаратов и иммунотерапии, которые, не обладая высокой токсичностью, показывают свою эффективность в лечении ОЛЛ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Ross J.A., Spector L.G., Robison L.L., Olshan A.F. Epidemiology of leukemia in children with Down syndrome. *Pediatr Blood Cancer*. 2005;44(1):8–12. doi: 10.1002/pbc.20165. PMID: 15390275.
- Hasle H., Clemmensen I.H., Mikkelsen M. Risks of leukaemia and solid tumours in individuals with Down's syndrome. *Lancet*. 2000;355(9199):165–9. doi: 10.1016/S0140-6736(99)05264-2. PMID: 10675114.
- Robison L.L. Down syndrome and leukemia. *Leukemia*. 1992;6 Suppl 1:5–7. PMID: 1532221.
- Avet-Loiseau H., Mechinaud F., Harousseau J.L. Clonal hematologic disorders in Down syndrome. A review. *J Pediatr Hematol Oncol*. 1995;17(1):19–24. doi: 10.1097/00043426-199502000-00003. PMID: 7743232.
- Zipursky A., Peeters M., Poon A. Megakaryoblastic leukemia and Down's syndrome: a review. *Pediatr Hematol Oncol*. 1987;4(3):211–30. doi: 10.3109/08880018709141272. PMID: 2978961.
- Lange V. The management of neoplastic disorders of haematopoiesis in children with Down's syndrome. *Br J Haematol*. 2000;110(3):51–24. doi: 10.1046/j.1365-2141.2000.02027.x. PMID: 10997960.
- Румянцева Ю.В., Карачунский А.И., Алейникова О.В., Фечина Л.Г., Шамардина А.В., Литвинов Д.В., Пономарева Н.И., Бойченко Э.Г., Дудкин С.А., Стрелева О.В., Кондратчик К.Л., Мансурова Е.Г., Минкина Л.М., Лапотентова Е.С., Инюшкина Е.В., Юдина Н.Б., Павлова Г.П., Жуковская Е.В., Хлебникова О.П., Лагойко С.Н., Башарова Е.В., Денисов Р.Э., Злобина В.Д., Банщикова Е.С., Асланян К.С., Кондакова Е.В., Целоусова Е.В., Мякова Н.В., Турбова Т.В., Рыскаль О.В., Чипсанова Н.Ф., Варфоломеева С.Р., Румянцев А.Г. Эффективность протокола ALL-MB-2002 у детей с острым лимфобластным лейкозом. Терапевтический архив. 2010;82(7):11–9. [Rumyantseva Yu.V., Karachunskiy A.I., Aleynikova O.V., Fechina L.G., Shamardina A.V., Litvinov D.V., Ponomareva N.I., Boychenko E.G., Dudkin S.A., Streleneva O.V., Kondratchik K.L., Mansurova E.G., Minkina L.M., Lapotentova E.S., Inyushkina E.V., Yudina N.B., Pavlova G.P., Zhukovskaya E.V., Khelebnikova O.P., Lagoiko S.N., Basharova E.V., Denisov R.E., Zlobina V.D., Banshchikova E.S., Aslanyan K.S., Kondakova E.V., Tselousova E.V., Myakova N.V., Turobova T.V., Ryskal O.V., Chipsanova N.F., Varfolomeeva S.R., Rumyantsev A.G. Effectiveness of the ALL-MB-2002 protocol in children with acute lymphoblastic leukemia. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic archive*. 2010;82(7):11–9. (In Russ.)].
- Валиев Т.Т., Шервашидзе М.А., Осипова И.В., Бурлуцкая Т.И., Попова Н.А., Осмульская Н.С., Алескерова Г.А., Сабанцев С.Л., Гордеева З.С., Батманова Н.А., Тренина М.Р., Бирлюкова Д.В., Киргизов К.И., Варфоломеева С.Р. Лечение острого лимфобластного лейкоза у детей по протоколу ALL IC-BFM 2002: результаты мультицентрового ретроспективного исследования. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2021;8(3):59–70. doi: 10.21682/2311-1267-2021-8-3-59-70. [Valiev T.T., Shervashidze M.A., Osipova I.V., Burlutskaya T.I., Popova N.A., Osmulskaya N.S., Aleskerova G.A., Sabantsev S.L., Gordeeva Z.S., Batmanova N.A., Trenina M.R., Birlyukova D.V., Kirgizov K.I., Varfolomeeva S.R. Treatment of acute lymphoblastic leukemia in children by ALL IC-BFM 2002 protocol: results of multicenter retrospective study. *Rossiyskiy zhurnal detskoy gematologii i onkologii = Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology*. 2021;8(3):59–70. (In Russ.)].
- Супрун Р.Н., Румянцева Ю.В., Быданов О.И., Жарикова Л.И., Лагойко С.Н., Лебедев В.В., Кондратчик К.Л., Асланян К.С., Алейникова О.В., Фечина Л.Г., Быкова Г.В., Пономарева Н.И., Мякова Н.В., Попов А.М., Ольшанская Ю.В., Казакова А.Н., Масчан А.А., Новичкова Г.А., Карачунский А.И. Острый лимфобластный лейкоз у детей с синдромом Дауна: опыт группы «Москва–Берлин». Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2021;20(1):14–26. doi: 10.24287/1726-1708-2021-20-1-14-26. [Suprun R.N., Roumiantseva Yu.V., Bydanov O.I., Zharikova L.I., Lagoiko S.N., Lebedev V.V., Kondratchik K.L., Aslanyan K.S., Aleynikova O.V., Fechina L.G., Bykova G.V., Ponomareva N.I., Myakova N.V., Popov A.M., Olshanskaya Yu.V., Kazakova A.N., Maschan A.A., Novichkova G.A., Karachunskiy A.I. Acute lymphoblastic leukemia in children with Down syndrome: "Moscow–Berlin" experience. *Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii = Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology*. 2021;20(1):14–26. (In Russ.)].
- Bene M.C., Castoldi G., Knapp W., Ludwig W.D., Matutes E., Orfao A., van't Veer M.B. Proposals for the immunological classification of acute leukemias. European Group for the Immunological Characterization of Leukemias (EGIL). *Leukemia*. 1995;9(10):1783–6. PMID: 7564526.
- Новикова И.А., Вержбицкая Т.Ю., Мовчан Л.В., Цаур Г.А., Белевцев М.В., Попов А.М. Стандарт российско-белорусской кооперативной группы по иммунофенотипированию острого лимфобластного лейкоза у детей. Онкогематология. 2018;13(1):73–82. doi: 10.17650/1818-8346-2018-13-1-73-82. [Novikova I.A., Verzhbitskaya T.Yu., Movchan L.V., Tsaur G.A., Belevtsev M.V., Popov A.M. Russian-Belarusian multicenter group standard guidelines for childhood acute lymphoblastic leukemia flow cytometric diagnostics. *Onkogematologiya = Oncohematology*. 2018;13(1):73–82. (In Russ.)].
- Kaplan E.L., Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc*. 1958;53:457–81.
- Mantel N. Evaluation of survival data and two new rank order statistics arising in its consideration. *Cancer Chemother Rep*. 1966;50(3):163–70. PMID: 5910392.
- Kalbfleisch J., Prentice R. *The Statistical Analysis of Failure Time Data*. Wiley, New York, 2002.
- Cortese G., Andersen P.K. Competing risks and time-dependent covariates. *Biom J*. 2010;52(1):138–58. doi: 10.1002/bimj.200900076. PMID: 20029852.
- Brewster H.F., Cannon H.E. Acute lymphatic leukemia: report of case in eleventh month mongolian idiot. *New Orl Med Surg J*. 1930;82:872–3.
- Dördelmann M., Schrappe M., Reiter A., Zimmermann M., Graf N., Schott G., Lampert F., Harbott J., Niemeyer C., Ritter J., Dörfel W., Nessler G., Kühl J., Riehm H. Down's syndrome in childhood acute lymphoblastic leukemia: clinical characteristics and treatment outcome in four consecutive BFM trials. Berlin–Frankfurt–Münster Group. *Leukemia*. 1998;12(5):645–51. doi: 10.1038/sj.leu.2400989. PMID: 9593260.
- Chessells J.M., Harrison G., Richards S.M., Bailey C.C., Hill F.G., Gibson B.E., Hann I.M. Down's syndrome and acute lymphoblastic leukaemia: clinical features and response to treatment. *Arch Dis Child*. 2001;85(4):321–5. doi: 10.1136/adc.85.4.321. PMID: 11567943.
- Whitlock J.A., Sather H.N., Gaynon P., Robison L.L., Wells R.J., Trigg M., Heerema N.A., Bhatia S. Clinical characteristics and outcome of children with Down syndrome and acute lymphoblastic leukemia: a Children's Cancer Group study. *Blood*. 2005;106(13):4043–9. doi: 10.1182/blood-2003-10-3446. PMID: 16109782.
- Zeller B., Gustafsson G., Forestier E., Abrahamsson J., Clausen N., Heldrup J., Hovi L., Jonmundsson G., Lie S.O., Glomstein A., Hasle H.; Nordic Society of Paediatric Haematology and Oncology (NOPHO). Acute leukaemia in children with Down syndrome: a population-based Nordic study. *Br J Haematol*. 2005;128(6):797–804. doi: 10.1111/j.1365-2141.2005.05398.x. PMID: 1575283.
- Maloney K.W., Carroll W.L., Carroll A.J., Devidas M., Borowitz M.J., Martin P.L., Pullen J., Whitlock J.A., Willman C.L., Winick N.J., Camitta B.M., Hunger S.P. Down syndrome childhood acute lymphoblastic leukemia has a unique spectrum of sentinel cytogenetic lesions that influences treatment outcome: a report from the Children's Oncology Group. *Blood*. 2010;116(7):1045–50. doi: 10.1182/blood-2009-07-235291. PMID: 20442364.
- Maloney K.W., Wood B., Whitlock J.A., Loh M., Raetz E.A., Winick N. Event free and overall survival for children with Down syndrome and B-lymphoblastic leukemia in Children's Oncology Group trials AALL0232 and AALL0331. *Pediatr Blood Cancer*. 2014;61(S1):S4 abstract # 4009.
- Buitenkamp T.D., Izraeli S., Zimmermann M., Forestier E., Heerema N.A., van den Heuvel-Eibrink M.M., Pieters R., Korbin C.M., Silverman L.B., Schmiegelow K., Liang D.C., Horibe K., Arico M., Biondi A., Basso G., Rabin K.R., Schrappe M., Cario G., Mann G., Morak M., Panzer-Grümayer R., Mondelaers V.,

- Lammens T., Cavé H., Stark B., Ganmore I., Moorman A.V., Vora A., Hunger S.P., Pui C.H., Mullighan C.G., Manabe A., Escherich G., Kowalczyk J.R., Whitlock J.A., Zwaan C.M. Acute lymphoblastic leukemia in children with Down syndrome: a retrospective analysis from the Ponte di Legno study group. *Blood*. 2014;123(1):70–7. doi: 10.1182/blood-2013-06-509463. PMID: 24222333.
24. Athale U.H., Puligandla M., Stevenson K.E., Asselin B., Clavell L.A., Cole P.D., Kelly K.M., Laverdiere C., Leclerc J.M., Michon B., Schorin M.A., Sulis M.L., Welch J.J.G., Harris M.H., Neuberg D.S., Sallan S.E., Silverman L.B. Outcome of children and adolescents with Down syndrome treated on Dana-Farber Cancer Institute Acute Lymphoblastic Leukemia Consortium protocols 00-001 and 05-001. *Pediatr Blood Cancer*. 2018;65(10):e27256. doi: 10.1002/pbc.27256.
25. Thompson B.J., Bhansali R., Diebold L., Cook D.E., Stolzenburg L., Casagrande A.S., Besson T., Leblond B., Désiré L., Malinge S., Crispino J.D. DYRK1A controls the transition from proliferation to quiescence during lymphoid development by destabilizing Cyclin D3. *J Exp Med*. 2015;212(6):953–70. doi: 10.1084/jem.20150002.
26. Lane A.A., Chapuy B., Lin C.Y., Tivey T., Li H., Townsend E.C., van Bodegom D., Day T.A., Wu S.C., Liu H., Yoda A., Alexe G., Schinzel A.C., Sullivan T.J., Malinge S., Taylor J.E., Stegmaier K., Jaffe J.D., Bustin M., te Kronnie G., Izraeli S., Harris M.H., Stevenson K.E., Neuberg D., Silverman L.B., Sallan S.E., Bradner J.E., Hahn W.C., Crispino J.D., Pellman D., Weinstock D.M. Triplication of a 21q22 region contributes to B cell transformation through HMGNI overexpression and loss of histone H3 Lys27 trimethylation. *Nat Genet*. 2014;46(6):618–23. doi: 10.1038/ng.2949.
27. Mullighan C.G., Collins-Underwood J.R., Phillips L.A., Loudin M.G., Liu W., Zhang J., Ma J., Coustan-Smith E., Harvey R.C., Willman C.L., Mikhail F.M., Meyer J., Carroll A.J., Williams R.T., Cheng J., Heerema N.A., Basso G., Pession A., Pui C.H., Raimondi S.C., Hunger S.P., Downing J.R., Carroll W.L., Rabin K.R. Rearrangement of CRLF2 in B-progenitor- and Down syndrome-associated acute lymphoblastic leukemia. *Nat Genet*. 2009;41(11):1243–6. doi: 10.1038/ng.469.
28. Hanada I., Terui K., Ikeda F., Toki T., Kanazaki R., Sato T., Kamio T., Kudo K., Sasaki S., Takahashi Y., Hayashi Y., Inukai T., Kojima S., Koike K., Kosaka Y., Kobayashi M., Imaizumi M., Mitsui T., Hori H., Hara J., Horibe K., Nagai J., Goto H., Ito E. Gene alterations involving the CRLF2-JAK pathway and recurrent gene deletions in Down syndrome associated acute lymphoblastic leukemia in Japan. *Genes Chromosomes Cancer*. 2014;53(11):902–10. doi: 10.1002/gcc.22201.
29. Buitenkamp T.D., Pieters R., Gallimore N.E., van der Veer A., Meijerink J.P., Beverloo H.B., Zimmermann M., de Haas V., Richards S.M., Vora A.J., Mitchell C.D., Russell L.J., Schwab C., Harrison C.J., Moorman A.V., van den Heuvel-Eibrink M.M., den Boer M.L., Zwaan C.M. Outcome in children with Down's syndrome and acute lymphoblastic leukemia: role of *IKZF1* deletions and *CRLF2* aberrations. *Leukemia*. 2012;26(10):2204–11. doi: 10.1038/leu.2012.84.
30. Tran T.H., Loh M.L. Ph-like acute lymphoblastic leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2016;2016(1):561–6. doi: 10.1182/asheducation-2016.1.561. PMID: 27913529.
31. Schwartzman O., Savino A.M., Gombert M., Palmi C., Cario G., Schrappe M., Eckert C., von Stackelberg A., Huang J.Y., Hameiri-Grossman M., Avigad S., te Kronnie G., Geron I., Birger Y., Rein A., Zarfati G., Fischer U., Mukamel Z., Stanulla M., Biondi A., Cazzaniga G., Vetere A., Wagner B.K., Chen Z., Chen S.J., Tanay A., Borkhardt A., Izraeli S. Suppressors and activators of JAK-STAT signaling at diagnosis and relapse of acute lymphoblastic leukemia in Down syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2017;114(20):E4030–9. doi: 10.1073/pnas.1702489114.
32. Taub J.W. Relationship of chromosome 21 and acute leukemia in children with Down syndrome. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2001;23(3):175–8. doi: 10.1097/00043426-200103000-00012. PMID: 11305722.
33. Østergaard A., Bohnstedt C., Grell K., Degn M., Zeller B., Taskinen M., Hafsteinsdóttir S., Björgvinsdóttir H., Heyman M., Hoogerbrugge P., Schmiegelow K. Nordic Society of Paediatric Haematology and Oncology (NOPHO). Acute lymphoblastic leukemia and Down syndrome: 6-mercaptopurine and methotrexate metabolites during maintenance therapy. *Leukemia*. 2021;35(3):863–6. doi: 10.1038/s41375-020-0946-2.
34. Mikkelsen T.S., Thorn C.F., Yang J.J., Ulrich C.M., French D., Zaza G., Dunnenberger H.M., Marsh S., McLeod H.L., Giacomini K., Becker M.L., Gaedigk R., Leeder J.S., Kager L., Relling M.V., Evans W., Klein T.E., Altman R.B. PharmGKB summary: methotrexate pathway. *Pharmacogenet Genomics*. 2011;21(10):679–86. doi: 10.1097/FPC.0b013e328343dd93. PMID: 21317831.
35. Belkov V.M., Krynetski E.Y., Schuetz J.D., Yanishevski Y., Masson E., Mathew S., Raimondi S., Pui C.H., Relling M.V., Evans W.E. Reduced folate carrier expression in acute lymphoblastic leukemia: a mechanism for ploidy but not lineage differences in methotrexate accumulation. *Blood*. 1999;93(5):1643–50. PMID: 10029593.
36. Zhang L., Taub J.W., Williamson M., Wong S.C., Hukku B., Pullen J., Ravindranath Y., Matherly L.H. Reduced folate carrier gene expression in childhood acute lymphoblastic leukemia: relationship to immunophenotype and ploidy. *Clin Cancer Res*. 1998;4(9):2169–77. PMID: 9748136.
37. Peeters M., Poon A. Down syndrome and leukemia: unusual clinical aspects and unexpected methotrexate sensitivity. *Eur J Pediatr*. 1987;146(4):416–22. doi: 10.1007/BF00444952. PMID: 2958283.
38. Hedeland R.L., Hvidt K., Nersting J., Rosthøj S., Dalhoff K., Lausen B., Schmiegelow K. DNA incorporation of 6-thioguanine nucleotides during maintenance therapy of childhood acute lymphoblastic leukaemia and non-Hodgkin lymphoma. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2010;66(3):485–91. doi: 10.1007/s00280-009-1184-5.
39. Roberts I., Izraeli S. Haematopoietic development and leukaemia in Down syndrome. *Br J Haematol*. 2014;167(5):587–99. doi: 10.1111/bjh.13096.
40. O'Brien M.M., Taub J.W., Chang M.N., Massey G.V., Stine K.C., Raimondi S.C., Becton D., Ravindranath Y., Dahl G.V.; Childre's Oncology Group Study POG 9421. Cardiomyopathy in children with Down syndrome treated for acute myeloid leukemia: a report from the Children's Oncology Group Study POG 9421. *J Clin Oncol*. 2008;26(3):414–20. doi: 10.1200/JCO.2007.13.2209.
41. Baird P.A., Sadovnick A.D. Life expectancy in Down syndrome. *J Pediatr*. 1987;110(6):849–54. doi: 10.1016/s0022-3476(87)80395-5. PMID: 2953876.
42. Levin S. The immune system and susceptibility to infections in Down's syndrome. *Prog Clin Biol Res*. 1987;246:143–62. PMID: 2958878.

Статья поступила в редакцию: 25.04.2022. Принята в печать: 06.06.2022.

Article was received by the editorial staff: 25.04.2022. Accepted for publication: 06.06.2022.