

© 2021 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Поступила 15.01.2021
Принята к печати 02.02.2021

DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-1-14-26

Острый лимфобластный лейкоз у детей с синдромом Дауна: опыт группы «Москва–Берлин»

Р.Н. Супрун¹, Ю.В. Румянцева^{2, 3}, О.И. Быданов^{2, 4}, Л.И. Жарикова^{2, 3}, С.Н. Лагойко², В.В. Лебедев¹, К.Л. Кондратчик^{3, 5}, К.С. Асланян⁶, О.В. Алейникова^{2, 4}, Л.Г. Фечина⁷, Г.В. Быкова⁸, Н.И. Пономарева³, Н.В. Мякова², А.М. Попов², Ю.В. Ольшанская², А.Н. Казакова², А.А. Масчан^{2, 3}, Г.А. Новичкова², А.И. Карачунский^{2, 3}

¹ГБУЗ «Детская краевая клиническая больница» Министерства здравоохранения Краснодарского края, Краснодар

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

³ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

⁴ГУ «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии», Республика Беларусь, Минский р-н, д. Боровляны

⁵ГБУЗ г. Москвы «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва

⁶ГБУ РО «Областная детская клиническая больница», Ростов-на-Дону

⁷ГБУЗ СО «Областная детская клиническая больница», Екатеринбург

⁸ГБУЗ СК «Краевая детская клиническая больница», Ставрополь

Контактная информация:

Карачунский Александр Исаакович,
д-р мед. наук, профессор, заместитель
генерального директора – директор
Института онкологии, радиологии
и ядерной медицины ФГБУ «НМИЦ ДГОИ
им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Адрес: 117997, Москва,
ул. Саморы Машела, 1
E-mail:
alexandr.karachunski@fccho-moscow.ru

Синдром Дауна (СД) является одним из наиболее распространенных хромосомных нарушений. Дети с СД имеют повышенный риск развития острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ). При СД-ОЛЛ обычно используется стандартная терапия, однако результат лечения больных с данной патологией хуже, чем таковой в общей популяции. Особую проблему составляет высокая токсичность терапии. Цель: представить опыт лечения ОЛЛ у больных с СД по оригинальному отечественному протоколу «Москва–Берлин». Данное исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России. В анализ включены первичные пациенты с ОЛЛ в возрасте от 1 года до 18 лет, получавшие терапию в клиниках России и Белоруссии, участвующих в исследовании «Москва–Берлин» с января 2008 г. по декабрь 2020 г. Для оценки результатов терапии группы пациентов с СД была сформирована группа сравнения из всех пациентов с ОЛЛ, зарегистрированных в базе данных (БД). Для минимизации различий между группами был применен метод подбора пар (matched-pair method) с помощью специально написанной программы. Всего в БД за указанный промежуток времени зарегистрировано 8296 пациентов с ОЛЛ. Из них пациентов с СД было 135 (1,63%). Преобладающая возрастная группа пациентов с СД-ОЛЛ – 3–10 лет. Среди них не было ни одного пациента с Т-клеточным ОЛЛ и значимо реже встречались как благоприятные, так и неблагоприятные генетические аномалии. Не обнаружено различий в раннем ответе на терапию между пациентами с СД-ОЛЛ и не-СД-ОЛЛ. Бессобытийная ($61 \pm 6\%$) и общая ($74 \pm 4\%$) выживаемость пациентов с СД-ОЛЛ была существенно ниже, чем в группе сравнения ($84 \pm 3\%$ и $89 \pm 3\%$ соответственно; $p < 0,001$). Не обнаружено различий в риске развития рецидивов, тогда как летальность, связанная с терапией, выше у пациентов с СД-ОЛЛ ($19,3 \pm 3,5\%$ против $3,9 \pm 1,2\%$; $p < 0,001$), причем на всех этапах терапии. Результаты лечения пациентов с СД-ОЛЛ на сегодняшний день остаются неудовлетворительными, что диктует необходимость новых подходов к оптимизации терапии. Основной проблемой у этих пациентов остается 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 таргетных препаратов и иммунотерапии, а также с изучением молекулярно-генетических особенностей этой подгруппы пациентов.

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

Супрун Р.Н. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2021; 20 (1): 14–26.
DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-1-14-26

Acute lymphoblastic leukemia in children with Down syndrome: “Moscow–Berlin” experience

R.N. Suprun¹, Yu.V. Roumiantseva^{2,3}, O.I. Bydanov^{2,4}, L.I. Zharikova^{2,3}, S.N. Lagoiko², V.V. Lebedev¹, K.L. Kondratchik^{3,5}, K.S. Aslanyan⁶, O.V. Aleynikova^{2,4}, L.G. Fechina⁷, G.V. Bykova⁸, N.I. Ponomareva³, N.V. Myakova², A.M. Popov², Yu.V. Olshanskaya², A.N. Kazakova², A.A. Maschan^{2,3}, G.A. Novichkova², A.I. Karachunskiy^{2,3}

¹Regional Children Clinical Hospital, Krasnodar

²Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow

³Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

⁴Belarusian Research Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology, Republic of Belarus, Minsk region, Borovlyany

⁵Morozov Children City Clinical Hospital, Moscow

⁶Regional Children Clinical Hospital, Rostov-on-Don

⁷Regional Children Clinical Hospital, Yekaterinburg

⁸Regional Children Clinical Hospital, Stavropol

Down syndrome (DS) is one of the most common chromosomal abnormalities. Children with DS are more likely to develop acute lymphoblastic leukemia (ALL). Standard therapy is usually used to treat DS-ALL, but children with DS-ALL have an inferior outcome compared to non-DS patients, mainly due to increased therapy toxicity. The purpose of the study: in this study we aimed to analyze our experience of treating DS-ALL according to original protocol “Moscow–Berlin”. This study is supported by the Independent Ethics Committee and approved by the Academic Council of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology. 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. A total of 8296 ALL patients were registered in the database, of which 135 (1.63%) were patients with DS-ALL. The predominant age group of DS-ALL patients is 3–10 years. Among them there was no T-cell ALL patient, and both favorable and unfavorable genetic abnormalities were significantly less common. There were no differences in early response between DS-ALL and non-DS-ALL patients. The event-free ($61 \pm 6\%$) and overall survival ($74 \pm 4\%$) of DS-ALL patients was significantly lower than in the comparison group ($84 \pm 3\%$ and $89 \pm 3\%$ respectively; $p < 0.001$). No differences were found in relapse rate, while the treatment-related mortality (TRM) was higher in DS-ALL group ($19.3 \pm 3.5\%$ versus $3.9 \pm 1.2\%$; $p < 0.001$) in all treatment phase. The treatment results for DS-ALL patients remain unsatisfactory; therefore, new approaches to optimizing therapy are needed. High toxicity and associated TRM are the main problem. Future strategies to improve outcome in DS-ALL should include improved supportive care, the use of targeted drugs and immunotherapy, as well as the identification of new molecular genetic features.

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

Suprun R.N., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2021; 20 (1): 14–26.

DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-1-14-26

Синдром Дауна (СД; Down Syndrome) является одним из наиболее распространенных хромосомных нарушений, встречающихся приблизительно у 1 из 800 новорожденных в Соединенных Штатах Америки ежегодно. Как известно, причиной и генетическим эквивалентом СД является трисомия хромосомы 21, и он характеризуется несколькими хорошо известными клиническими признаками, включающими сердечные дефекты, аномалии роста, эндокринопатии, офтальмологические нарушения и проблемы с обучаемостью [1–5]. Несмотря на то, что у детей с СД имеется более высокий риск развития злокачественных опухолей [6], заболеваемость солидными новообразованиями у пациентов с СД на самом деле значительно ниже, чем в популяции без СД, включая все возрастные группы [7, 8]. Однако существует значительно увеличенный риск заболевания острой лейкемией, причем как острой миелоидной (ОМЛ), так и острой лимфобластной (ОЛЛ) лейкемией, которые возникают главным образом у детей и подростков. Кроме того, дети с СД часто рождаются с транзиторным миелопротеративным нарушением, представляющим собой предлейкемическое состояние, характеризующееся чрезмерным преобладанием незрелых мегакариобластов. В отличие от острой мегакариоцитарной лейкемии (АМКЛ) у детей без СД, в лейкемических клетках АМКЛ у пациентов с СД часто коэкспрессируются мегакариоцитарные и

эритроидные маркеры [9], что, возможно, связано с наличием уникальных мутаций *GATA1* в этих клетках [10]. В отличие от АМКЛ у детей и взрослых без СД, СД-АМКЛ излечим с помощью стандартной химиотерапии с редуцированными дозами препаратов [11–13]. Эта увеличенная чувствительность к химиотерапии цитарабином, вероятно, связана с измененной активностью фермента цитидин дезаминазы, что является последствием мутаций *GATA1* [14].

Риск развития ОЛЛ у детей с СД увеличен в 22–37 раз по сравнению с таковым в общей популяции. Существуют некоторые характерные особенности ОЛЛ у детей с СД. Они включают преобладание европейцев [15], значительную редкость младенческого ОЛЛ [16, 17] и Т-клеточного иммунофенотипа [16–18]. Кроме того, благоприятная цитогенетика, такая как *ETV6-RUNX1*, двойная трисомия (трисомия 4 и 10) и высокая гипердиплоидия, а также неблагоприятная цитогенетика, такая как *BCR-ABL1* и перестройки *MLL*, менее распространены при СД-ОЛЛ, чем среди больных ОЛЛ без СД [16–19]. В недавнем международном исследовании Ponte di Legno, где были проанализированы ретроспективные данные из 16 клинических исследований, у большинства пациентов подгруппы СД (40,3%) был нормальный кариотип (конечно, кроме конституциональной трисомии 21), который контрастировал с низким уровнем такового среди детей с ОЛЛ без СД (6,9%) [17]. Для

© 2021 by «D. Rogachev NMRCPhOI»

Received 15.01.2021

Accepted 02.02.2021

Correspondence:

Alexander I. Karachunskiy,
Dr. Med. Sci., Professor, Deputy Director
General, Director of the Institute
of Oncology, Radiology and Nuclear
Medicine, Dmitry Rogachev National
Medical Research Center of Pediatric
Hematology, Oncology and Immunology
of Ministry of Healthcare
of the Russian Federation
Address: 1 Samory Mashela St.,
Moscow 117997, Russia
E-mail:
alexandr.karachunski@fccho-moscow.ru

лечения СД-ОЛЛ обычно используется стандартная терапия, однако уникальные профили токсичности пациентов с СД приводят к серьезным проблемам. В недавних исследованиях группы COG: AALL0232 и AALL0932, включающих преднизолон или дексаметазон, винкристин, PEG-аспарагиназу и даунорубин, была показана повышенная летальность во время индукционной фазы лечения у пациентов с СД [20]. После добавления детальных рекомендаций по заместительной терапии и лейковорина для интра-текального метотрексата летальность уменьшилась при лечении по протоколу AALL0932, но не по протоколу AALL0232. Метаанализ, проведенный в исследовании Ponte di Legno, не обнаружил никаких различий в летальности между индукцией с 3 или 4 препаратами, показав тем самым, что нет никакого воздействия антрациклинов на связанную с лечением смертность у больных с СД [17]. Другое важное наблюдение в исследовании Ponte di Legno состоит в том, что связанная с лечением смертность у пациентов с СД была обнаружена во всех фазах лечения, включая поддерживающую терапию, редко ведущую к смерти у больных ОЛЛ без СД [17]. В целом результат терапии пациентов с СД-ОЛЛ хуже, чем таковой в общей популяции. Это различие связано с более высоким уровнем рецидивов [17], что может быть следствием редуцирования химиотерапии. Например, широко признано, что у пациентов с СД значительно повышен риск развития токсичности метотрексата, которая проявляется обычно в виде поражения желудочно-кишечного тракта [21]. Результатом этого обычно является отказ от применения метотрексата в высоких дозах или титрование последнего в большинстве протоколов [17].

Оригинальные российские протоколы терапии ОЛЛ у детей и подростков отличаются сниженной токсичностью в связи с отказом от высокодозных элементов лечения в виде высоких доз метотрексата, цитарабина и циклофосфамида, снижением кумулятивной дозы антрациклинов, длительной терапией аспарагиназой и увеличением количества люмбальных пункций. В настоящей работе представлен наш опыт лечения ОЛЛ у пациентов с СД, полученный в исследованиях ALL-MB 2008 и ALL-MB 2015.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Данное исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России.

Пациенты

С января 2008 г. по декабрь 2020 г. в исследованиях ALL-MB 2008 и ALL-MB 2015 было зарегистрировано 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 пациенты, которым не назначали химиотерапию до начала специфического лечения, либо получившие лечение преднизолоном длительностью не более 10 дней, поскольку такая терапия могла быть приравнена к циторедуктивной предварительной фазе. Из включенных в анализ пациентов 3466 человек 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 с морфологической оценкой согласно FAB-критериям. Диагноз ОЛЛ ставился при наличии более 25% лимфобластов в костном мозге.

Имунофенотипирование бластных клеток в костном мозге 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 поздних внесенных изменений [22, 23]. До 2017 г. исследование проводилось в лабораториях центров-участников, 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; РНПЦ ДОГи, Минск – для клиник Белоруссии).

Диагноз инициальной нейрорлейкемии 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 внутримозгового образования по данным компьютерной томографии;
- наличие опухолевых образований в головном мозге и его оболочке при помощи инструментальных методов обследования.

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

Изолированный костномозговой рецидив регистрировали при наличии, по крайней мере, 25% лимфобластов в костном мозге без признаков

экстрамедуллярной лейкоэмической инфильтрации. В случаях с доказанной экстрамедуллярной лейкоэмической инфильтрацией комбинированный костномозговой рецидив диагностировали при наличии более 5% лимфобластов в костном мозге. Изолированный экстрамедуллярный рецидив диагностировали при наличии клинических экстрамедуллярных проявлений лейкоэмии и отсутствии лейкоэмической инфильтрации (< 5% лимфобластов) в костном мозге. Диагноз нейрорецидива устанавливали при появлении признаков поражения центральной нервной системы (ЦНС) (критерии аналогичны критериям инициальной нейрорлейкемии) после констатации ремиссии.

Резистентность к терапии (non-responder) определялась как отсутствие ремиссии в костном мозге после первых 3 блоков высокодозной терапии 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 химиотерапии по поводу ОЛЛ.

Пациента считали потерянным из-под наблюдения (lost of follow-up) 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 костном мозге на 15-й день терапии.

Лечение

В период 2008–2014 гг. пациенты получали терапию согласно оригинальному отечественному протоколу ALL-MB 2008. Основные используемые препараты, дозы и режимы введения представлены в *таблице 1*. В качестве базового индукционного стероида использовался дексаметазон в дозе 6 мг/м²; в течение индукции проводилось рандомизированное исследование эффективности применения PEG-аспарагиназы в дозе 1000 мг/м² на 3-й день терапии. Во время консолидации пациенты в зависимости от группы риска участвовали в рандомизированном сравнении различных режимов терапии метотрексатом (30 мг/м² и 2000 мг/м²), аспарагиназой (нативная L-аспарагиназа в дозе 5000 Ед/м² и PEG-аспарагиназа в дозе 1000 мг/м²) и использования дополнительных интратекальных введений 3 препаратов вместо краниального облучения.

Критерии стратификации групп риска протокола ALL-MB 2008 представлены в *таблице 2*.

В период 2015–2020 гг. пациенты получали терапию согласно протоколу ALL-MB 2015. По сравнению с протоколом предыдущей генерации в него были внесены некоторые изменения: все пациенты получали PEG-аспарагиназу в дозе 1000 мг/м² на 3-и сутки лечения; высокие дозы метотрексата применялись только в блоках высокодозной терапии у пациентов группы высокого риска, в консолидации все больные получали метотрексат в дозе 30 мг/м²; краниальное облучение проводилось только отдельным подгруппам пациентов (больные с инициальной нейрорлейкемией, дети старше 3 лет с Ph⁺-ОЛЛ, ОЛЛ из В-клеток-предшественников (ВП-ОЛЛ) и инициальным лейкоцитозом $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$, пациенты с t(4;11); больные старше 10 лет терапевтической группы В). В зависимости от терапевтической группы и варианта лейкоэмии пациенты участвовали в различных рандомизированных исследованиях: использование прерывистого курса дексаметазона в индукции; применение различных стероидов (дексаметазон и метилпреднизолон) у пациентов старше 15 лет; использование бортезомиба у больных с ВП-ОЛЛ и инициальным лейкоцитозом более 100/мкл; применение 2-й фазы индукционной терапии у пациентов с Т-клеточным ОЛЛ. В остальной терапии не претерпела существенных изменений по сравнению с исследованием ALL-MB 2008.

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.

Статистический анализ

Для оценки результатов терапии группы пациентов с СД была сформирована контрольная группа сравнения из всех больных ОЛЛ, зарегистрированных в базе данных (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 с данными текущего случая пациента с СД. Для этого была написана специальная программа на языке R version 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:

- для детей младше 10 лет – выбор наибольшего возможного возраста младше текущего;
 - для детей старше 10 лет – выбор наименьшего возможного возраста старше текущего.
5. Совпадение статуса ЦНС.

Таблица 1

Терапевтический протокол ALL-MB 2008

Table 1

Treatment protocol ALL-MB 2008

Препарат Medication	Доза и путь введения Dose and route	Дни Days
1	2	3
Индукция Induction		
Дексаметазон Dexamethasone	6 мг/м ² , р.о. 6 mg/m ² , PO	1–28
Винкристин Vincristine	1,5 мг/м ² , в/в 1.5 mg/m ² , IV	8, 15, 22, 29, 36
Даунорубин Daunorubicin	45 мг/м ² , в/в 45 mg/m ² , IV	8 ^a , 22 ^b
PEG-аспарагиназа PEG-asparaginase	1 000 Ед/м ² , в/в 1,000 U/m ² , IV	3 ^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
	2 000 мг/м ² , в/в 2,000 mg/m ² , IV	43, 57, 71
L-аспарагиназа L-asparaginase	10 000 Ед/м ² , в/м ^a 10,000 U/m ² , IM ^a	44, 51, 58, 65, 72, 79
	5 000 Ед/м ² , в/м ^e 5,000 U/m ² , IM ^e	44, 51, 58, 65, 72, 79
PEG-аспарагиназа ^a PEG-asparaginase ^a	1 000 Ед/м ² , в/в 1,000 U/m ² , IV	44, 58, 72
Даунорубин ^a Daunorubicin ^a	30 мг/м ² , в/в 30 mg/m ² , IV	44, 58, 72
Дексаметазон Dexamethasone	6 мг/м ² , р.о. 6 mg/m ² , PO	85–95
Винкристин Vincristine	1,5 мг/м ² , в/в 1.5 mg/m ² , IV	85, 92
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
L-аспарагиназа L-asparaginase	10 000 Ед/м ² , в/м ^a 10,000 U/m ² , IM ^a	100, 107, 114, 121, 128, 135
	5 000 Ед/м ² , в/м ^e 5,000 U/m ² , IM ^e	100, 107, 114, 121, 128, 135
PEG-аспарагиназа ^a PEG-asparaginase ^a	1 000 Ед/м ² , в/в 1,000 U/m ² , IV	100, 114, 128
Даунорубин ^a Daunorubicin ^a	30 мг/м ² , в/в 30 mg/m ² , IV	107, 128
Дексаметазон Dexamethasone	6 мг/м ² , р.о. 6 mg/m ² , PO	141–151
Винкристин Vincristine	1,5 мг/м ² , в/в 1.5 mg/m ² , IV	141, 148
Консолидация III Consolidation III		
6-меркаптопурин Mercaptopurine	50 мг/м ² , р.о. 50 mg/m ² , PO	155–196

Примечание. в/м – внутримышечно; в/в – внутривенно; р.о. – per os; ImRG – группа промежуточного риска; SRG – группа стандартного риска; HRG – группа высокого риска. ^a – исключены пациенты SRG, рандомизированные на ветвь PEG-DNR; ^b – в/в на 22-й день всем пациентам ImRG или больным SRG при наличии ≥ 10% бластных клеток в костном мозге на 15-й день; ^c – в зависимости от ветви рандомизации; ^d – 30 мг/м² у всех пациентов SRG и согласно ветви рандомизации для больных ImRG; ^e – для пациентов ImRG; ^f – у пациентов SRG в зависимости от ветви рандомизации; ^g – только для пациентов ImRG; ^h – дозировка в зависимости от возраста: < 1 года/1–2 года/2–3 года/≥ 3 лет; ⁱ метотрексат не вводится после лучевой терапии; ^j – только у пациентов ImRG в зависимости от ветви рандомизации; ^k – дозы для пациентов без/с инициальным поражением ЦНС; ^l – в зависимости от ветви рандомизации (у пациентов без инициального поражения ЦНС).

Notes. CNS – central nervous system; IM – intramuscular; IV – intravenous; PO – per os; ImG – intermediate risk group; SRG – standard risk-group; HRG – high risk group. ^a – excluded SRG patients randomized to arm PEG-DNR; ^b – given on day 22 to all ImRG-patients or to SRG-patients with ≥ 10% bone marrow blasts on day 15; ^c – according to randomization arm; ^d – 30 mg/m² for all SRG patients and methotrexate dose according to randomization arm for ImRG patients; ^e – for ImRG patients; ^f – for SRG patients according to randomization arm; ^g – only for ImRG; ^h – dosages given for ages < 1 years/1–2 years/2–3 years/≥ 3 years; ⁱ – methotrexate not given after CNS irradiation; ^j – only in ImRG patients according to randomization arm; ^k – dosage in patients without/with CNS-involvement at diagnosis; ^l – according to randomization arm (in patients without CNS involvement).

6. Совпадение группы риска.
7. Совпадение десятка инициального количества лейкоцитов (WBC), если не удастся найти пару, то:
- для WBC < 30 × 10⁹/л – наибольший возможный менее текущего;

1	2	3
Метотрексат Methotrexate	30 мг/м ² , в/м 30 mg/m ² , IM	155, 162, 169, 176, 183, 190
L-аспарагиназа L-asparaginase	10,000 Ед/м ² , в/м ^a 10,000 U/m ² , IM ^a	156, 163, 170, 177, 184, 191
	5,000 Ед/м ² , в/м ^e 5,000 U/m ² , IM ^e	156, 163, 170, 177, 184, 191
PEG-аспарагиназа ^a PEG-asparaginase ^a	1 000 Ед/м ² , в/в 1,000 U/m ² , IV	156, 170, 184
Дексаметазон Dexamethasone	6 мг/м ² , р.о. 6 mg/m ² , PO	197–207
Винкристин Vincristine	1,5 мг/м ² , в/в 1.5 mg/m ² , IV	197, 204
Инtrateкальная терапия ^a Intrathecal therapy ^a		
Метотрексат ^a Methotrexate ^a	6/8/10/12 мг 6/8/10/12 mg	1, 8, 15, 22, 29, 36, 43, 57, 71, 85, 99 ⁿ , 113 ⁿ , 127 ⁿ , 141, 155 ⁿ , 169 ⁿ , 183 ⁿ , 197, 211 ⁿ , 218 ⁿ , 253, 309, 365, 421
Цитарабин Cytarabine	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 Prednisone	4/6/8/10 мг 4/6/8/10 mg	
Краниальное облучение ^a CNS radiation therapy ^a		
SRG (любой возраст) SRG (any age)	–	
ImRGn/HRG: < 1 года ≥ 1 < 3 года ≥ 3 лет ImRGn/HRG: < 1 years ≥ 1 < 3 years ≥ 3 years	– 0/12 Гр 12/18 Гр – 0/12 Gy 12/18 Gy	
Поддерживающая терапия Maintenance therapy		
6-меркаптопурин (1 раз в сутки) Mercaptopurine (once daily)	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 Weeks: 31–36, 39–44, 47–52, 55–60, 63–68, 71–76, 79–84, 87–92, 95–104
Метотрексат (1 раз в неделю) Methotrexate (once weekly)	30 мг/м ² , в/м 30 mg/m ² , IM	
Дексаметазон Dexamethasone	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 Weeks: 37–38, 45–46, 53–54, 61–62, 69–70, 77–78, 85–86, 93–94
Винкристин Vincristine	1,5 мг/м ² , в/в × 2 1.5 mg/m ² , IV × 2	

- для $WBC \geq 30 \times 10^9/\text{л}$ и $< 100 \times 10^9/\text{л}$ – любой ближайший из интервала $30\text{--}100 \times 10^9/\text{л}$;
- для $WBC \geq 100 \times 10^9/\text{л}$ – любой больше $100 \times 10^9/\text{л}$.

8. Размер селезенки:

- если текущий < 4 – любой < 4 ;
- если текущий ≥ 4 – любой ≥ 4 ;

9. Размер печени:

- если текущий < 4 – любой < 4 ;
- если текущий ≥ 4 – любой ≥ 4 .

Случай считался подобранным при выполнении всех 9 критериев. Если была возможность подобрать более 2 пар, предпочтение отдавалось первым 2 с наименьшими датами диагноза.

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, находящихся в продолжительной ПР (ППР), а также по показателям бессобытийной (event-free survival, EFS) и общей (overall survival, OS) выживаемости, рассчитанным по методу Каплана–Майера [24]. Для сравнения кривых выживаемости использовали непар-

аметрический log-rank-критерий [25]. Выживаемость рассчитывалась от даты диагностики ОЛЛ до даты наступления неблагоприятного события или даты последнего контакта с пациентом. При оценке EFS 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 OS событием являлась смерть по любой причине.

Оценку кумулятивных рисков развития рецидивов (cumulative incidence of relapse, CIR) или смерти, обусловленной терапией (treatment related death – TRD), проводили согласно методике J. Kalbfleisch, R. Prentice [26, 27] 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 Prizma Graphpad версии 3.0 (GraphPad Software Inc, Сан-Диего, США), Statistica 6.0 (Statsoft Inc, Талса, США) и программы R, версия 3.4.0 (2017-04-21).

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

Таблица 2

Стратификация групп риска в исследовании ALL-MB 2008

Table 2

Risk group stratification in ALL-MB 2008

Группа риска Risk group	Критерии Criteria
SRG	<p>Все критерии должны выполняться:</p> <p>Инициальное количество лейкоцитов $< 30 \times 10^9/\text{л}$</p> <p>Размер селезенки < 4 см от края реберной дуги</p> <p>Нет поражения ЦНС</p> <p>Не-T-иммунофенотип</p> <p>Нет t(4;11) и/или t(9;22)</p> <p>Ремиссия достигнута к 36-му дню терапии</p> <p>All criteria must be complied:</p> <p>Initial WBC count $< 30 \times 10^9/\text{L}$</p> <p>Spleen size < 4 cm</p> <p>No CNS involvement</p> <p>Non-T-immunophenotype</p> <p>No t(4;11) and/or t(9;22)</p> <p>Remission achieved at day 36</p>
ImRG	<p>Нет t(4;11) и/или t(9;22) и Ремиссия достигнута к 36-му дню терапии</p> <p>И, по крайней мере, 1 из следующих критериев:</p> <p>Инициальное количество лейкоцитов $\geq 30 \times 10^9/\text{л}$ и $< 100 \times 10^9/\text{л}$ для ВП-ОЛЛ</p> <p>Размер селезенки ≥ 4 см от края реберной дуги</p> <p>Инициальное поражение ЦНС (ЦНС 3)</p> <p>T-клеточный ОЛЛ</p> <p>No t(4;11) and/or t(9;22) and Remission achieved at day 36</p> <p>With at least one of following criteria:</p> <p>Initial WBC count $\geq 30 \times 10^9/\text{L}$ and $< 100 \times 10^9/\text{L}$ for BCP-ALL</p> <p>Spleen size ≥ 4 cm</p> <p>CNS involvement (CNS 3)</p> <p>T-cell ALL</p>
HRG	<p>t(4;11) и/или t(9;22)</p> <p>Инициальное количество лейкоцитов $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$ и ВП-ОЛЛ</p> <p>Нет ремиссии на 36-й день терапии</p> <p>t(4;11) and/or t(9;22)</p> <p>Initial WBC count $\geq 100 \times 10^9/\text{L}$ and BCP-ALL</p> <p>No remission at day 36</p>

Notes. ALL – acute lymphoblastic leukemia; WBC – leukocytes; BCP-ALL – B-cell precursor ALL.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Всего в базе данных с января 2008 г. по декабрь 2020 г. было зарегистрировано 8296 первичных пациентов с ОЛЛ в возрасте от 1 года до 18 лет, получавших лечение в клиниках России и Белоруссии, участвовавших в исследованиях ALL-MB 2008 и ALL-MB 2015. Из них пациентов с СД оказалось 135 (1,63%).

Все пациенты с СД имели ВП-ОЛЛ. Поэтому для сравнения инициальных характеристик детей с СД и без него из всех пациентов в БД были выбраны только больные с ВП-ОЛЛ (без СД). Таких пациентов было 7198. Таким образом, больные с СД составили 1,85% всех пациентов с ВП-ОЛЛ.

Инициальные характеристики больных ОЛЛ с СД и без него представлены в таблице 3. Обнаружены различия в возрастном распределении – среди пациентов с СД чаще встречались дети в возрасте 3–10 лет и реже подростки (старше 10 лет). При этом различий по полу не отмечено. Среди пациентов с СД чаще встречались дети без инициальной спленомегалии (размеры селезенки менее 4 см). У них статистически значимо реже выявлялась транслокация (12;21) – 8,1% против 23,9% ($p < 0,001$). В частоте диагностирования инициального поражения ЦНС различий не отмечено. Распределение по группам

риска также оказалось одинаковым, несмотря на некоторые различия в инициальных характеристиках.

Оценка результатов терапии проводилась в группе пациентов с СД и в специально созданной группе сравнения. Инициальные характеристики пациентов в этих группах представлены в *таблице 4*. Из *таблицы 4* видно, что различий в инициальных характеристиках между группами нет, т. е. группа сравнения подобрана качественно.

Не обнаружено различий в раннем ответе на терапию (8-й и 15-й дни лечения) между пациентами с СД и группой сравнения (*таблица 4*).

Результаты терапии представлены в *таблице 5*. Обращает на себя внимание, что в группе пациентов с СД летальность была статистически значимо выше, чем у больных группы 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 CIR и TRD представлены на *рисунке 1*. EFS пациентов с СД составила $61 \pm 6\%$, что существенно ниже, чем в группе сравнения ($84 \pm 3\%$; $p < 0,001$). OS также была ниже и составила $74 \pm 4\%$ против $89 \pm 3\%$ ($p < 0,001$). В отношении CIR статистически значимых различий не получено, а вот риск TRD оказался существенно выше у пациентов с СД ($19,3 \pm 3,5\%$ против $3,9 \pm 1,2\%$; $p < 0,001$).

Мы провели сравнительный анализ результатов терапии в зависимости от группы риска. Результаты представлены в *таблице 6* и на *рисунках 2 и 3*.

Летальность в индукции и в ремиссии была выше у пациентов с СД во всех группах риска, особенно выраженные различия отмечены в группе высокого риска. Частота развития рецидивов не отличалась у пациентов групп стандартного и высокого риска.

Таблица 3

Характеристика пациентов с ОЛЛ и СД и больных с ВП-ОЛЛ без СД

Table 3

Characteristics of ALL patients with Down syndrome and BCP-ALL patients without Down syndrome

Характеристика Characteristic	СД With Down syndrome		Без СД Without Down syndrome		p
	n	%	n	%	
Всего Total	135	100	7198	100	
Пол Gender					
Мальчики Boys	66	48,9	3880	53,9	0,284
Девочки Girls	69	51,1	3318	46,1	
Возраст, годы Age, years					
< 3	26	19,3	1817	25,2	0,018**
≥ 3 < 10	96	71,1	4264	59,3	
≥ 10	13	9,6	1117	15,5	
Инициальный лейкоцитоз, × 10 ⁹ /л WBC initial, × 10 ⁹ /L					
< 30	103	76,3	5472	76,0	0,848
≥ 30 < 100	25	18,5	1270	17,7	
≥ 100	7	5,2	455	6,3	
Размеры селезенки, см от края реберной дуги Spleen size, cm					
< 4	104	77,0	4991	69,4	0,068
≥ 4	31	23,0	2204	30,6	
Наличие поражения ЦНС Initial CNS involvement					
Да Yes	4	3,0	130	1,8	0,503
Нет No	131	97,0	7068	98,2	
Генетические перестройки* Genetics*					
t(9;22)	1	0,7	152	2,2	0,406
t(12;21)	11	8,1	1618	23,9	< 0,001
Группа риска Risk group					
SRG	72	53,3	3961	55,1	0,922
ImRG	52	38,5	2658	36,9	
HRG	11	8,2	577	8,0	

Примечание. * – генетические перестройки известны не у всех пациентов; ** – p для пациентов младше 3 лет – 0,137, для группы от 3 до 10 лет – < 0,001, старше 10 лет – 0,079

Notes. * – genetic rearrangements only for patients with available data; ** – for group < 3 years – p = 0.137, for group 3–10 years – p = < 0.001, for group ≥ 10 years – p = 0.079

Однако у пациентов с СД, отнесенных к группе промежуточного риска, частота развития рецидивов была статистически значимо выше, чем у больных группы сравнения (13,5% против 3,8%; $p = 0,027$).

EFS пациентов с СД в группе стандартного риска составила $67 \pm 8\%$, в группе промежуточного риска – $56 \pm 8\%$ и только $45 \pm 15\%$ – в группе высокого

риска. OS составила $82 \pm 5\%$, $71 \pm 7\%$ и $45 \pm 15\%$ соответственно. Различия в CIR найдены только для больных группы промежуточного риска: $21,9 \pm 7,7\%$ у пациентов с СД и $6,8 \pm 3,4\%$ – в группе сравнения ($p = 0,023$). Риск TRD был статистически значимо выше у пациентов с СД во всех группах риска (рисунк 3).

Таблица 4

Характеристика больных ОЛЛ с/без СД, включенных в анализ результатов терапии (подобранных методом подбора пар)

Table 4

Characteristics of ALL patients with Down syndrome and without Down syndrome included in treatment results analysis (by matched-pair method)

Характеристика Characteristic	СД With Down syndrome		Без СД Without Down syndrome		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, × 10 ⁹ /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
Ответ на 8-й день терапии, количество бластных клеток в 1 мкл периферической крови* 8 day response, blast cell count in µkl of peripheral blood*					
< 1000	118	99,2	245	96,1	0,189
≥ 1000	1	0,8	10	3,9	
Ответ на 15-й день терапии, % бластных клеток в костном мозге* 15 day response, blast cell in bone marrow, %*					
< 10	109	90,8	223	85,8	0,224
≥ 10	11	9,2	37	14,2	
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.

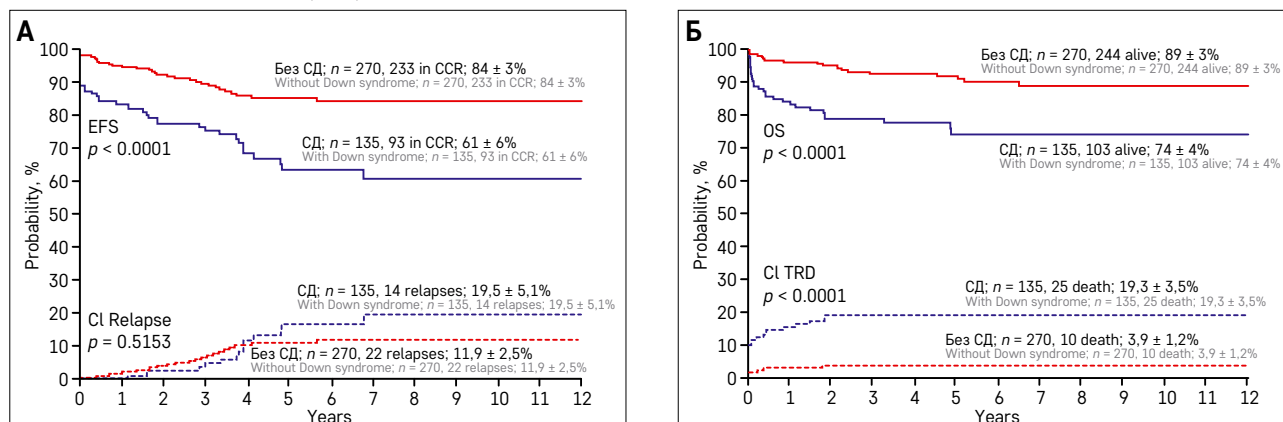
Notes. * – genetics, 8 and 15 day response only for patients with available data.

Рисунок 1

Результаты терапии больных ОЛЛ с/без СД, включенных в анализ результатов терапии (подобранных методом подбора пар): А – EFS и CIR; Б – OS и TRD

Figure 1

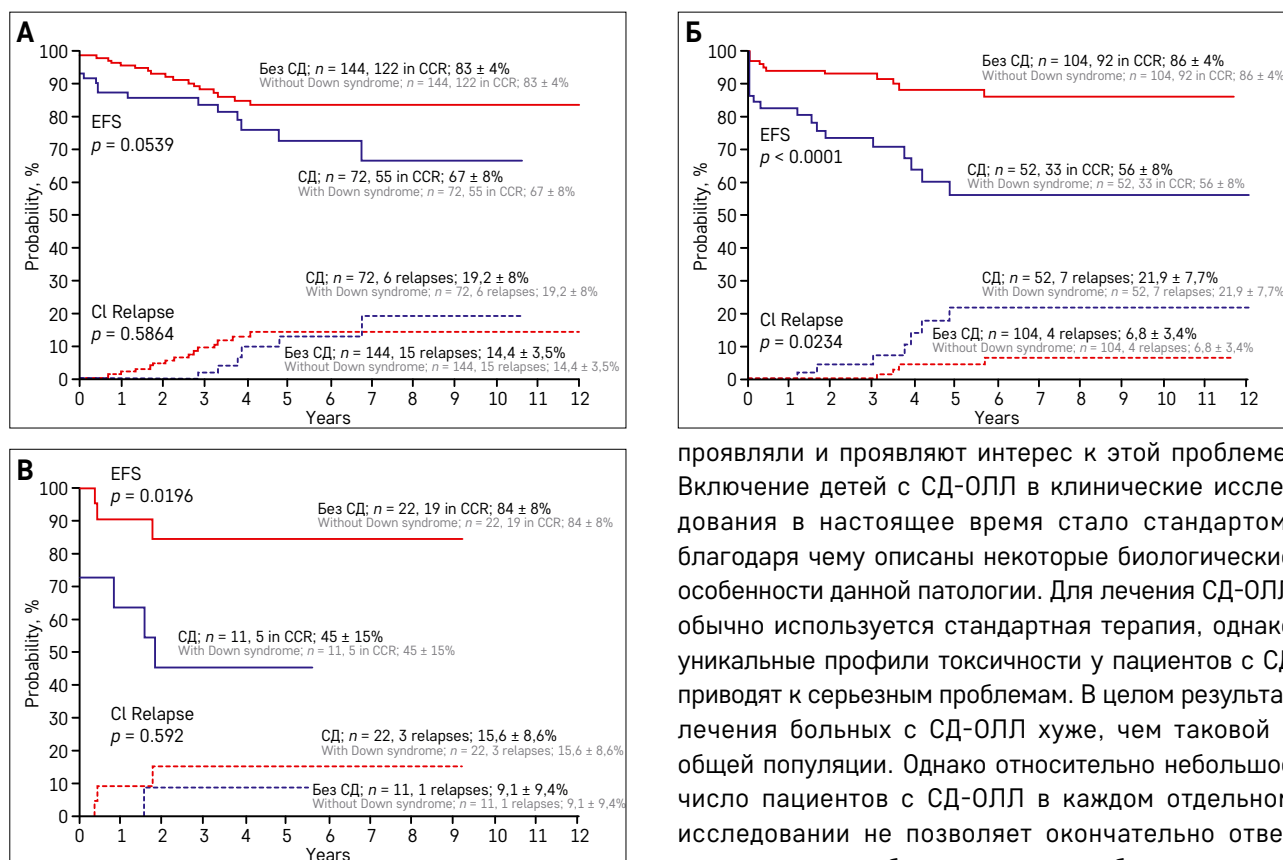
The treatment results of the ALL patients with and without Down syndrome included in the analysis of treatment results (by the matched-pair method): А – event-free survival (EFS) and cumulative incidence of relapse (CIR); Б – overall survival (OS) and treatment-related death (TRD)

**Рисунок 2**

EFS и CIR больных ОЛЛ с/без СД, включенных в анализ результатов терапии (подобранных методом подбора пар) в зависимости от группы риска: А – SRG; Б – ImRG; В – HRG

Figure 2

EFS and CIR in the ALL patients with and without Down syndrome included in the analysis of treatment results (by the matched-pair method) according to risk group: А – SRG; Б – ImRG; В – HRG



ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Взаимосвязь между СД и ОЛЛ известна уже в течение почти столетия, и все крупные международные группы, занимающиеся изучением биологических свойств и оптимизацией терапии детей с ОЛЛ,

проявляли и проявляют интерес к этой проблеме. Включение детей с СД-ОЛЛ в клинические исследования в настоящее время стало стандартом, благодаря чему описаны некоторые биологические особенности данной патологии. Для лечения СД-ОЛЛ обычно используется стандартная терапия, однако уникальные профили токсичности у пациентов с СД приводят к серьезным проблемам. В целом результат лечения больных с СД-ОЛЛ хуже, чем таковой в общей популяции. Однако относительно небольшое число пациентов с СД-ОЛЛ в каждом отдельном исследовании не позволяет окончательно ответить на вопрос о биологических особенностях этой подгруппы больных, причинах «неудач» терапии и выработать единые стандарты лечения.

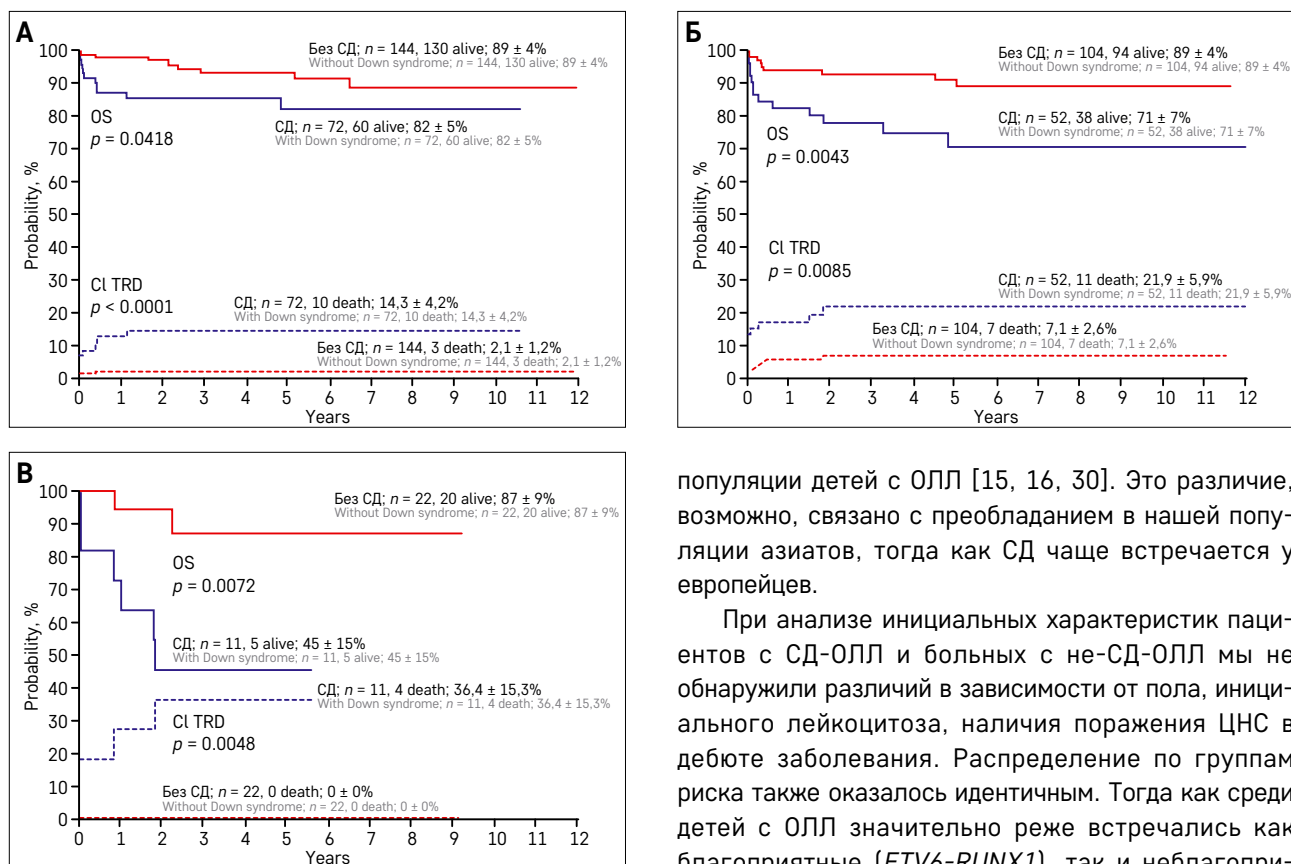
В данной работе мы проанализировали инициальные характеристики, ответ на терапию и ее результаты у 135 пациентов с СД-ОЛЛ, зарегистрированных в БД исследовательской группы «Москва–Берлин» за 13 лет. Наша выборка примерно

Рисунок 3

OS и TRD больных ОЛЛ с/без СД, включенных в анализ результатов терапии (подобранных методом подбора пар) в зависимости от группы риска: А – SRG; Б – ImRG; В – HRG

Figure 3

OS and TRD in the ALL patients with and without Down syndrome included in the analysis of treatment results (by the matched-pair method) according to risk group: А – SRG; Б – ImRG; В – HRG



соответствует, а в некоторых случаях даже превосходит опубликованные данные основными международными группами за последние годы [15, 16, 28–30].

По нашим данным, частота СД-ОЛЛ составила 1,63%, что несколько меньше, чем в других исследованиях. В основном описывают частоту 2–3% среди

популяции детей с ОЛЛ [15, 16, 30]. Это различие, возможно, связано с преобладанием в нашей популяции азиатов, тогда как СД чаще встречается у европейцев.

При анализе инициальных характеристик пациентов с СД-ОЛЛ и больных с не-СД-ОЛЛ мы не обнаружили различий в зависимости от пола, инициального лейкоцитоза, наличия поражения ЦНС в дебюте заболевания. Распределение по группам риска также оказалось идентичным. Тогда как среди детей с ОЛЛ значительно реже встречались как благоприятные (*ETV6-RUNX1*), так и неблагоприятные (*BCR-ABL1*) генетические аномалии. Ни одного человека с Т-клеточным иммунофенотипом не было среди наших пациентов. Эти данные полностью соответствуют опубликованным данным других международных групп. Так, только в исследовании группы AIEOP 1 пациент имел Т-линейный иммунофенотип

Таблица 5

Результаты терапии больных ОЛЛ с/без СД, включенных в анализ результатов терапии (подобранных методом подбора пар)

Table 5

Treatment results of ALL patients with Down syndrome and without Down syndrome included in treatment results analysis (by matched-pair method)

Характеристика Characteristic	Синдром Дауна With Down syndrome		Без синдрома Дауна Without Down syndrome		p
	n	%	n	%	
Всего Total	135	100	270	100	
Смерть в индукции Early death	14	10,4	5	1,9	< 0,001
Non-responder	1	0,7	0	0,0	0,157
Достигли ПР 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

Примечание. LFU – потеря из-под наблюдения.

Notes. CR – complete remission; CCR – continuous complete remission; LFU – Lost-to-follow-up.

[31], тогда как в остальных у всех пациентов с СД был ВП-ОЛЛ [16–18]. Крайне редкая встречаемость различных генетических аномалий у пациентов с СД-ОЛЛ также отмечена практически всеми исследователями [16–19]; среди описанных когорт пациентов с СД-ОЛЛ чаще всего встречались больные без каких-либо генетических аномалий [17].

Относительно преобладающей возрастной группы среди пациентов с СД-ОЛЛ существуют некоторые различия. Так, в исследовании группы BFM чаще встречались пациенты более старшего возраста [28], тогда как в исследовании UKALL преобладали дети в возрасте 2–9 лет [29], а группа NOPHO вообще не описывает различий в распределении по возрасту между пациентами с СД-ОЛЛ и не-СД-ОЛЛ [16]. Единственное, в чем сходятся все исследователи, это то, что СД-ОЛЛ практически не встречается у детей младше 1 года [16, 17]. В нашем исследовании среди пациентов с СД-ОЛЛ преобладали дети в возрасте от 3 до 10 лет (71,1%); больные младше 3 лет составили 19,3%, при этом среди них не было младенцев, а пациенты старше 10 лет – 9,6%.

Анализ результатов терапии пациентов с СД-ОЛЛ проведен нами в сравнении с группой, специально подобранной с помощью анализа подбора пар (matching-pair-анализ), что выгодно отличает его от основных опубликованных данных, так как в нашем случае группа сравнения полностью соответствует группе СД-ОЛЛ по всему набору инициальных характеристик. Подобный анализ проведен только группой BFM [28].

EFS пациентов с СД-ОЛЛ в нашем исследовании составила $61 \pm 6\%$ против $84 \pm 3\%$ при не-СД-ОЛЛ ($p < -0,001$), OS – $74 \pm 4\%$ против $89 \pm 3\%$ соответственно ($p < -0,001$). Различия в выживаемости были обусловлены резким увеличением летальности на всех этапах терапии у пациентов с СД-ОЛЛ (риск TRD составил $19,3 \pm 3,5\%$ и $3,9 \pm 1,2\%$ соответственно; $p < -0,001$) без достоверного увеличения CIR.

Подобные результаты были получены нами во всех группах риска, за исключением увеличения CIR у пациентов СД-ОЛЛ группы промежуточного риска (рисунки 2). Особенно высокая летальность отмечена среди пациентов группы высокого риска с СД-ОЛЛ (таблица 6).

Плохие результаты терапии ОЛЛ у пациентов с СД отмечены всеми исследовательскими группами. Основной причиной этого является высокая токсичность лечения и связанная с ним летальность на всех этапах, включая поддерживающую терапию, которая, как правило, не является проблемой у пациентов с не-СД-ОЛЛ [17]. Именно наблюдаемая высокая токсичность привела к практике редуцирования химиотерапии у таких больных. Возможно, именно с такой редукцией связано увеличение частоты развития рецидивов у пациентов с СД-ОЛЛ, отмеченное некоторыми исследова-

телями [17]. Интересным является тот факт, что рецидивы у пациентов с СД-ОЛЛ, как правило, поздние [17].

Важной особенностью оригинального отечественного протокола «Москва–Берлин» является полный отказ от интенсивной химиотерапии и краниального облучения для большинства пациентов, отсутствие использования высоких доз метотрексата и циклофосфана, значительная редукция кумулятивной дозы антрациклинов. Однако, несмотря на это, результаты у пациентов с СД-ОЛЛ также оказались неутешительными. Редукция химиотерапии не привела к снижению летальности, которая явилась основной проблемой у пациентов с СД-ОЛЛ. Высокая токсичность терапии у больных с СД-ОЛЛ, отмеченная всеми исследователями, свидетельствует о том, что дальнейшая интенсификация лечения у этих пациентов невозможна. С другой стороны, тот факт, что мы не получили различий в частоте развития рецидивов, предполагает эффективность даже низкоинтенсивной терапии у таких пациентов. И дальнейшая оптимизация лечения должна быть связана с поиском путей снижения летальности.

Одной из особенностей нашего протокола наряду с редукцией химиотерапии является интенсивное использование интратекальных введений химиопрепаратов, в том числе метотрексата. В то же время широко признано, что у пациентов с СД значительно повышен риск развития метотрексатовой токсичности [21], что связано с низким клиренсом данного препарата [6, 28] и, вероятно, является результатом эндогенно истощенных запасов фолатов, вызванным чрезмерным синтезом пуринов [32–34]. Также было предположено, что число копий генов восстановленного фолатного носителя на хромосоме 21 определяет количество полиглутаматов метотрексата в лейкозных лимфобластах [35]. Таким образом, общая чувствительность к метотрексату пациентов с СД-ОЛЛ, связанная с определенными особенностями метаболизма, может вносить вклад в увеличение токсичности и летальности. И возможно, что введение в практику обязательного использования лейковорина у таких пациентов при проведении интратекальной терапии может способствовать оптимизации лечения больных с СД-ОЛЛ за счет уменьшения токсичности и связанной с ней летальности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пациенты с СД-ОЛЛ представляют собой отдельную подгруппу больных ОЛЛ, имеющую свои биологические особенности. Необходимы дальнейшие исследования по изучению молекулярно-генетических и других особенностей этой группы пациентов, и вполне вероятно, что она является достаточно гетерогенной с точки зрения биологии лейкемии. Результаты лечения пациентов с СД-ОЛЛ

Таблица 6

Результаты терапии больных ОЛЛ с/без СД, включенных в анализ результатов терапии (подобранных методом подбора пар) в различных группах риска

Table 6

Treatment results of ALL patients with Down syndrome and without Down syndrome included in treatment results analysis (by matched-pair method) depending on risk groups

Характеристика Characteristic	СД With Down syndrome		Без СД Without Down syndrome		p
	n	%	n	%	
SRG					
Всего Total	72	100	144	100	
Смерть в индукции Early death	5	6,9	2	1,4	0,029
Non-responder	0	0,0	0	0,0	–
Достигли ПР CR achieved	67	93,1	142	98,6	0,029
Смерть в ремиссии Remission death	5	6,9	1	0,7	0,008
Рецидивы Relapses	6	8,3	15	10,4	0,626
LFU	1	1,4	4	2,8	0,522
Находятся в ППР CCR	55	76,4	122	84,7	0,133
ImRG					
Всего Total	52	100	104	100	
Смерть в индукции Early death	7	13,5	3	2,9	0,011
Non-responder	0	0,0	0	0,0	–
Достигли ПР CR achieved	45	86,5	101	97,1	0,011
Смерть в ремиссии Remission death	4	7,7	4	3,8	0,305
Рецидивы Relapses	7	13,5	4	3,8	0,027
LFU	1	1,9	1	1,0	0,615
Находятся в ППР CCR	33	63,5	92	88,5	< 0,001
HRG					
Всего Total	11	100	22	100	
Смерть в индукции Early death	2	18,2	0	0,0	0,039
Non-responder	1	9,1	0	0,0	0,151
Достигли ПР CR achieved	8	72,7	22	100,0	0,010
Смерть в ремиссии Remission death	2	18,2	0	0,0	0,039
Рецидивы Relapses	1	9,1	3	13,6	0,706
LFU	0	0,0	0	0,0	–
Находятся в ППР CCR	5	45,5	19	86,4	0,013

на сегодняшний день остаются неудовлетворительными, что диктует необходимость новых подходов к оптимизации терапии. Основной проблемой у этих пациентов остается высокая токсичность лечения и связанная с ним летальность даже на этапе поддерживающей терапии. Необходимы новые подходы к сопроводительной терапии с учетом имеющихся данных об особенностях фармакокинетики и метаболизма лекарственных препаратов у этих пациентов. Также необходимы новые исследования по использованию современных таргетных препаратов и иммунотерапии, которые, не обладая высокой токсичностью, в то же время показали свою эффективность в лечении ОЛЛ.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

Roumiantseva Yu.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9670-3728>
 Zharikova L.I. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1105-8676>
 Lagoiko S.N. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3793-104x>
 Aleynikova O.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0143-1921>
 Myakova N.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4779-1896>
 Popov A.M. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0889-6986>
 Olshanskaya Yu.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2352-7716>
 Maschan A.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0016-6698>
 Novichkova G.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2322-5734>
 Karachunskiy A.I. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9300-5198>

Литература

- Seewald L., Taub J.W., Maloney K.W., McCabe E.R.B. Acute leukemias in children with Down syndrome. *Mol Genet Metab* 2012; 107 (1–2): 25–30. DOI: 10.1016/j.ymgme.2012.07.011. PMID: 22867885
- 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
- Vis J.C., Duffels M.G., Winter M.M., Weijerman M.E., Cobben J.M., Huisman S.A., et al. Down syndrome: a cardiovascular perspective. *J Intellect Disabil Res* 2009; 53 (5): 419–25. DOI: 10.1111/j.1365-2788.2009.01158.x. PMID: 19228275
- Watt T., Robertson K., Jacobs R.J. Refractive error, binocular vision and accommodation of children with Down syndrome. *Clin Exp Optom* 2015; 98 (1): 3–11. DOI: 10.1111/cxo.12232. PMID: 25395109
- Ferreira-Vasques A.T., Lamônica D.A.C. Motor, linguistic, personal and social aspects of children with Down syndrome. *J Appl Oral Sci* 2015; 23 (4): 424–30. DOI: 10.1590/1678-775720150102. PMID: 26398516
- Lange B. The management of neoplastic disorders of haematopoiesis in children with Down's syndrome. *Br J Haematol* 2000; 110 (3): 512–24. DOI: 10.1046/j.1365-2141.2000.02027.x. PMID: 10997960
- 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
- Yang Q., Rasmussen S.A., Friedman J.M. Mortality associated with Down's syndrome in the USA from 1983 to 1997: a population-based study. *Lancet* 2002; 359 (9311): 1019–25. DOI: 10.1016/s0140-6736(02)08092-3. PMID: 11937181
- Langebrake C., Creutzig U., Reinhardt D. Immunophenotype of Down syndrome acute myeloid leukemia and transient myeloproliferative disease differs significantly from other diseases with morphologically identical or similar blasts. *Klin Padiatr* 2005; 217 (3): 126–34. DOI: 10.1055/s-2005-836510. PMID: 15858703
- Wechsler J., Greene M., McDevitt M.A., Anastasi J., Karp J.E., Le Beau M.M., et al. Acquired mutations in GATA1 in the megakaryoblastic leukemia of Down syndrome. *Nat Genet* 2002; 32 (1): 148–52. DOI: 10.1038/ng955. PMID: 12172547
- Caldwell J.T., Ge Y., Taub J.W. Prognosis and management of acute myeloid leukemia in patients with Down syndrome. *Expert Rev Hematol* 2014; 7 (6): 831–40. DOI: 10.1586/17474086.2014.959923. PMID: 25231553
- Creutzig U., van den Heuvel-Eibrink M.M., Gibson B., Dworzak M.N., Adachi S., de Bont E., et al. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in children and adolescents: recommendations from an international expert panel. *Blood* 2012; 120 (16): 3187–205. DOI: 10.1182/blood-2012-03-362608. PMID: 22879540
- Taga T., Watanabe T., Tomizawa D., Kudo K., Terui K., Moritake H., et al. Preserved High Probability of Overall Survival with Significant Reduction of Chemotherapy for Myeloid Leukemia in Down Syndrome: A Nationwide Prospective Study in Japan. *Pediatr Blood Cancer* 2016; 63 (2): 248–54. DOI: 10.1002/pbc.25789. PMID: 26481183
- Ge Y., Stout M.L., Tatman D.A., Jensen T.L., Buck S., Thomas R.L., et al. GATA1, cytidine deaminase, and the high cure rate of Down syndrome children with acute megakaryocytic leukemia. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97 (3): 226–31. DOI: 10.1093/jnci/dji026. PMID: 15687366
- Maloney K.W., Carroll W.L., Carroll A.J., Devidas M., Borowitz M.J., Martin P.L., et al. 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
- Zeller B., Gustafsson G., Forestier E., Abrahamsson J., Clausen N., Heldrup J., et al. 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: 15755283
- Buitenkamp T.D., Izraeli S., Zimmermann M., Forestier E., Heerema N.A., van den Heuvel-Eibrink M.M., et al. 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
- Arico M., Ziino O., Valsecchi M.G., Cazzaniga G., Baronci C., Messina C., et al. Acute lymphoblastic leukemia and Down syndrome: presenting features and treatment outcome in the experience of the Italian Association of Pediatric Hematology and Oncology (AIEOP). *Cancer* 2008; 113 (3): 515–21. DOI: 10.1002/cncr.23587. PMID: 18521927
- Zwaan C.M., Kaspers G.J., Pieters R., Hahlen K., Janka-Schaub G.E., van Zantwijk C.H., et al. Different drug sensitivity profiles of acute myeloid and lymphoblastic leukemia and normal peripheral blood mononuclear cells in children with and without Down syndrome. *Blood* 2002; 99 (1): 245–51. DOI: 10.1002/cncr.23587. PMID: 11756178
- Maloney K.W., Wood B., Whitlock J.A., Loh M., Raetz E.A., Winick N., et al. Event free (EFS) and overall survival (OS) for children with Down syndrome (DS) and B-lymphoblastic leukemia in Children's Oncology Group (COG) trials AALL0232 and AALL0331. *Pediatric Blood Cancer* 2014; 61 (S1): S4, abstract #4009.
- Buitenkamp T.D., Mathot R.A., de Haas V., Pieters R., Zwaan C.M. Methotrexate-induced side effects are not due to differences in pharmacokinetics in children with Down syndrome and acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica* 2010; 95 (7): 1106–13. DOI: 10.3324/haematol.2009.019778. PMID: 20418240
- Bene M., Castoldi G., Knapp W., Ludwig W.D., Matutes E., Orfao A., et al. 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.Б., 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
- 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
- Dordelmann M., Schrappe M., Reiter A., Zimmermann M., Graf N., Schott G., et al. 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., et al. 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., et al. 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
- Conter V., Arico M., Valsecchi M.G., Basso G., Biondi A., Madon E., et al. Long-term results of the Italian Association of Pediatric Hematology and Oncology (AIEOP) acute lymphoblastic leukemia studies, 1982–1995. *Leukemia* 2000; 14 (12): 2196–204. DOI: 10.1038/sj.leu.2401963. PMID: 11187911
- Lejeune J., Rethore M.O., de Blois M.C., Maunoury-Burola C., Mir M., Nicolle L., et al. Metabolism of monocarbonyls and trisomy 21: sensitivity to methotrexate. *Ann Genet* 1986; 29 (1): 16–9. PMID: 2940958
- Garre M.L., Relling M.V., Kalwinsky D., Dodge R., Crom W.R., Abramowitch M., et al. Pharmacokinetics and toxicity of methotrexate in children with Down syndrome and acute lymphocytic leukemia. *J Pediatr* 1987; 111 (4): 606–12. DOI: 10.1016/s0022-3476(87)80131-2. PMID: 2958611
- Ueland P.M., Refsum H., Christensen B. Methotrexate sensitivity in Down's syndrome: a hypothesis. *Cancer Chemother Pharmacol* 1990; 25 (5): 384–6. DOI: 10.1007/BF00686245. PMID: 2137726
- Belkov V.M., Krynetski E.Y., Scheutz J.D., Yanishevski Y., Masson E., Matthew S., et al. 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